

SÉRIE A, n° 712

N° D'ORDRE :

1473

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

SOCRATE D. LALOU

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR LA SÉCRÉTINE ET LE MÉCANISME DE LA
SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le *20* Juin 1912 devant la Commission d'examen

Président : M. A. DASTRE.

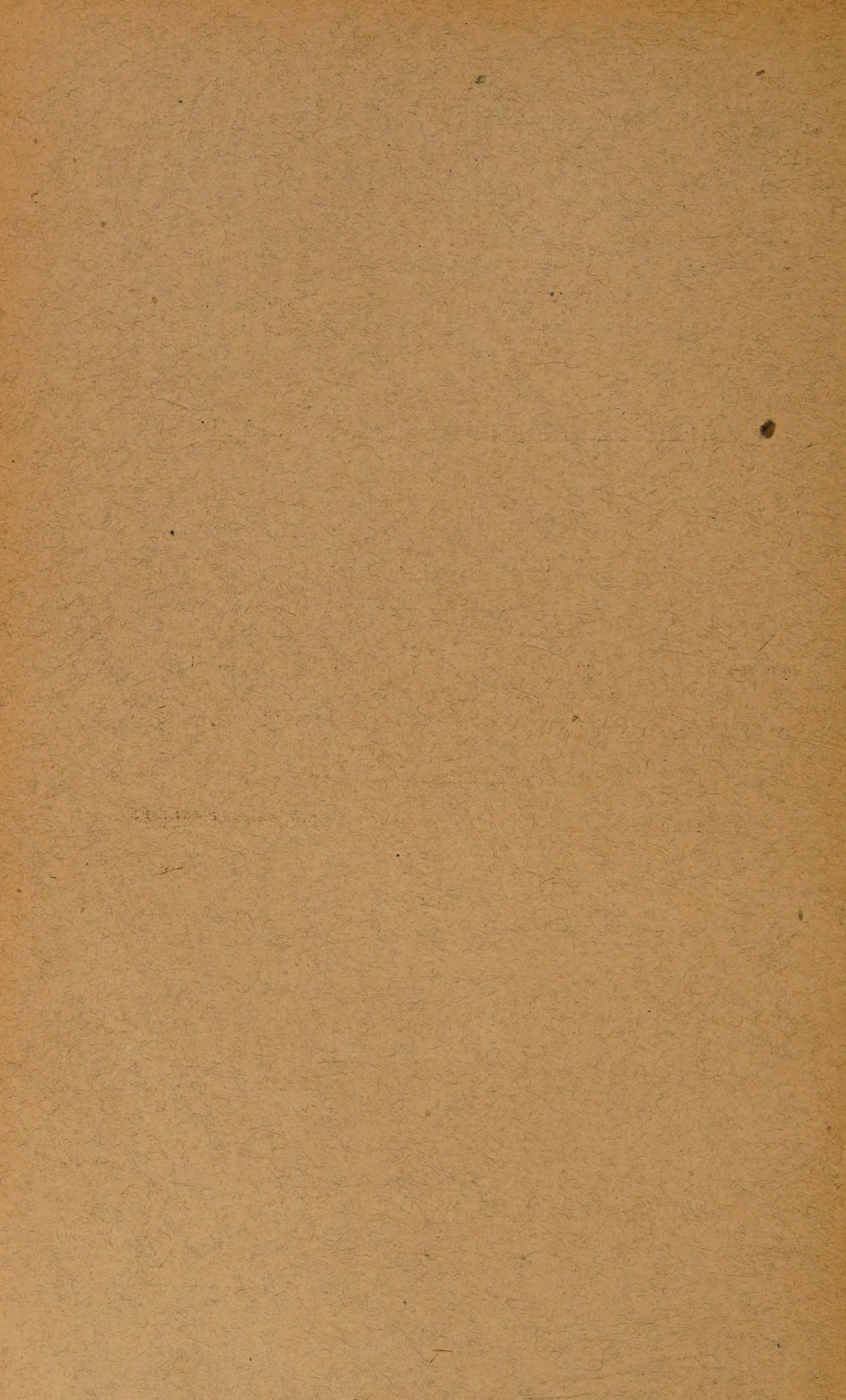
Examineurs { MM. MATRUCHOT.
RABAUD.

PARIS

LIBRAIRIE SCIENTIFIQUE A. HERMANN & FILS

6, rue de la Sorbonne, 6

—
1912



SÉRIE A, N° 712
N° D'ORDRE :
1473

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

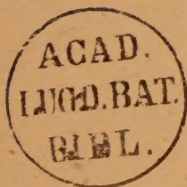
SOCRATE D. LALOU

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR LA SÉCRÉTINE ET LE MÉCANISME DE LA
SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 20 Juin 1912 devant la Commission d'examen.

Président : M. A. DASTRE.
Examineurs { MM. MATRUCHOT.
RABAUD.



PARIS

LIBRAIRIE SCIENTIFIQUE A. HERMANN & FILS

6, rue de la Sorbonne, 6

1912

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen..... P. APPELL, *Profess.* Mécanique rationnelle.

Doyen honoraire G. DARBOUX. — Géométrie supérieure.

Profess. honoraires. { Ch WOLF.
J. RIBAN.

<i>Professeurs</i>	LIPPMANN	Physique.
	BOUTY.....	Physique.
	BOUSSINESQ	Phys.mathém. et calcul des probabilités.
	PICARD	Analyse supér. et algèbre supérieure
	H. POINCARÉ.....	Astronomie mathém. et mécan. céleste
	Y. DELAGE	Zoologie, anatomie, physiologie compar.
	G. BONNIER	Botanique.
	DASTRE	Physiologie
	KOENIGS.....	Mécanique physique et expérimentale.
	VELAIN.....	Géographie physique.
	GOURSAT.....	Calcul différentiel et calcul intégral.
	CHATIN.....	Histologie.
	HALLER.....	Chimie organique.
	JOANNIS.....	Chimie (Enseignement P. C. N.).
	JANET.....	Physique
	WALLERANT.....	Minéralogie.
	ANDOYER.....	Astronomie physique.
	PAINLEVÉ.....	Mathématiques générales.
	HAUG	Géologie.
	HOUSSAY.....	Zoologie.
	H. LE CHATELIER.	Chimie.
	G. BERTRAND.....	Chimie biologique.
	M ^{me} P. CURIE.....	Physique générale.
	CAULLERY	Zoologie (Évolution des êtres organisés)
C. CHABRIÉ.....	Chimie appliquée.	
G. URBAIN.....	Chimie.	
EMILE BOREL	Théorie des fonctions.	
MARCHIS	Aviation.	
JEAN PERRIN.....	Chimie physique.	
G. PRUVOT.....	Zoologie, anatomie, physiol. comparée	
MATRUCHOT.....	Botanique.	
ABRAHAM	Physique.	
N.....	Application de l'analyse à la géométrie.	
N.....	Calcul différentiel et calcul intégral.	

<i>Professeurs-adjoints.</i>	PUISEUX	Mécanique et Astronomie.
	LEDUC.....	Physique.
	MICHEL	Minéralogie.
	HEROUARD.....	Zoologie.
	LÉON BERTRAND...	Géologie.
	RÉMY PERRIER.....	Zoologie (Enseignement P. C. N.).
	MOLLIARD.....	Physiologie végétale.
	COTTON	Physique.
	LESPIEAU	Chimie.
	GENTIL.....	Pétrographie.
	SAGNAC.....	Physique (Enseignement P. C. N.).
	PEREZ.....	Zoologie (Évolution des êtres organisés.

Secrétaire..... D. TOMBECK.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR

A. DASTRE

MEMBRE DE L'INSTITUT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PROFESSEUR A LA SORBONNE

En témoignage de profonde gratitude.

PRÉFACE

Au cours de mes études, j'ai pu, comme tous les élèves de M. le professeur DASTRE, apprécier ses éminentes qualités d'homme de science et profiter de sa grande bonté.

Il m'est à cœur en lui adressant aujourd'hui mes meilleurs remerciements pour tout ce qu'il a fait pour moi, de l'assurer de ma plus vive reconnaissance.

Le souvenir des années passées dans son laboratoire de la Sorbonne ne s'effacera pas de ma mémoire et je n'oublierai jamais ce maître vénéré et aimé de tous.

Que M. le professeur FRANÇOIS FRANCK, veuille bien agréer aussi ma profonde gratitude pour l'accueil qu'il m'a fait dans son laboratoire et pour la grande amabilité qu'il a toujours eue envers moi.

Je dois à mes très chers amis ANDRÉ MAYER et E. TERROINE plus que des remerciements. C'est à côté d'eux et avec eux que ce travail a été fait. S'il s'y trouve quelque mérite c'est à eux que je le dois.

Ma reconnaissance ne trouve pas de mots pour leur exprimer les sentiments que je garde de leur dévouement si amical au cours de circonstances difficiles.

Que SCHAEFFER, MOREL, TOURNAY, FROUIN AMBARD, LARGUIER DES BANCELS, VICTOR HENRY BIERRY, STODEL et PELLEGRIN puissent trouver dans ces quelques lignes, un témoignage si faible soit-il de ma sincère amitié pour eux.

Parmi mes maîtres de la Faculté de médecine je ne puis

passer sous silence le nom de M. le professeur DEJERINE. Son honnêteté scientifique, ses qualités d'homme de cœur, restent pour moi un exemple.

Il m'est très agréable de pouvoir lui adresser ici un faible témoignage de mon admiration.

Puis-je ne pas évoquer la grande figure du regretté professeur GIARD et celle du professeur DUCLAUX ? Tous ceux qui ont eu le bonheur de les avoir pour maîtres, gardent un souvenir ineffaçable de leur prodigieuse intelligence, toute de clarté et de lumière.

A ce titre que mon cher maître, M. FÉLIX LE DANTEC, veuille bien recevoir mes meilleurs remerciements pour les joies scientifiques qu'il a su me procurer et pour sa grande amabilité à mon égard.

Au début de mes études à la Faculté des sciences, M. le professeur LAPICQUE, alors maître de conférences, m'a guidé dans mes études et ne m'a pas ménagé ses bons conseils, qu'il veuille bien agréer aujourd'hui ma reconnaissance.

Il m'est très agréable aussi d'adresser mes remerciements à M. PORTIER pour sa grande amabilité envers moi et l'assurer des meilleurs souvenirs que j'emporte de lui.

INTRODUCTION

Les recherches mémorables de BAYLISS et STARLING ont établi que la sécrétion pancréatique était provoquée, lors de l'introduction du chyme acide dans l'intestin, par le passage dans le sang d'une substance excito-sécrétoire à laquelle ils ont donné le nom de *sécrétine*. Ayant montré qu'après énervation complète du duodénum, l'introduction d'acide continue à provoquer la sécrétion pancréatique, ils font voir qu'une macération de muqueuse duodénale dans l'acide chlorhydrique détermine la sécrétion, lorsqu'elle est introduite directement dans le sang.

Cette découverte mettait ainsi en évidence l'existence d'un mécanisme excito-sécrétoire se faisant par voie humorale, et quoi qu'on puisse penser, à la suite des recherches ultérieures de FLEIG, WERTHEIMER, POPIELSKI, LOMBROSO, BYLINA, sur la possibilité de la coexistence d'un mécanisme nerveux, il n'en reste pas moins définitivement établi que la muqueuse intestinale laisse passer dans le sang, lors de l'arrivée du chyme acide, une substance excito-sécrétoire pour le pancréas.

Toute question relative à l'existence d'un mécanisme nerveux étant réservée et ne considérant uniquement que le mécanisme humoral dont l'existence est démontrée, ne se pose-t-il plus aucune question et peut-on considérer l'étude de ce mécanisme comme entièrement élucidé ?

Il n'en est rien et c'est ce qui nous a déterminé à entreprendre le présent travail.

I. — Les macérations de muqueuse duodénale possèdent deux propriétés : celle de provoquer la sécrétion du pancréas,

celle de déterminer une vaso-dilatation généralisée. BAYLISS et STARLING ont insisté sur le fait que cette première propriété est particulière aux macérations du duodénum, la seconde leur paraît en l'espèce négligeable. Au contraire, POPIELSKI émet une idée directement opposée. Il montre tout d'abord que les extraits d'un grand nombre d'organes sont vaso-dilatateurs, ce qu'il attribue à l'existence d'une substance unique qu'il appelle la vaso-dilatine. Il montre ensuite que tous ces extraits d'organes ont une action excito-sécrétoire. Renversant alors la proposition de BAYLISS et STARLING il rapporte à la vaso-dilatine du duodénum le pouvoir sécrétoire de la macération duodénale. Nous devons donc examiner expérimentalement si le point de vue de BAYLISS et STARLING peut encore se soutenir.

II. — BAYLISS et STARLING ont extrait de la sécrétine par l'action de l'acide chlorhydrique. Faisant agir sur la muqueuse des substances dont on sait qu'elles sont *in vivo* excito-sécrétoires, FLEIG a pu obtenir des extraits ayant le même pouvoir que la sécrétine, il en a conclu à l'existence d'une série d'agents excito-sécrétoires : les *crinines*. La question se pose de savoir s'il s'agit là d'excitants différents ou si dans tous les cas on a affaire à la même sécrétine.

III. — BAYLISS et STARLING pensent que la sécrétine se forme par l'action de l'acide chlorhydrique aux dépens d'une substance mère, la prosécrétine. DELEZENNE et POZERSKI pensent, au contraire, que la sécrétine existe toute préformée dans la muqueuse intestinale. Des expériences nouvelles sont nécessaires pour choisir entre les deux opinions.

IV. — Quelle est la constitution chimique de la sécrétine ? Cette question posée depuis la découverte de BAYLISS et STARLING reste sans réponse et l'on ne sait pas encore de quel côté orienter les recherches. Des expériences nouvelles sont indispensables pour essayer tout au moins de déterminer quelques-unes de ses propriétés.

V. — Toutes les fois que la sécrétine passe dans le sang elle provoque la sécrétion pancréatique. Quel est le mécanisme de cette action ? Une explication a été proposée par DIXSON et

HAMILL. Ces auteurs pensent que le pancréas contient des récepteurs spécifiques sur lesquels se fixe la sécrétine. La combinaison de ces récepteurs et de la sécrétine fournit le suc pancréatique. Il y a lieu d'examiner expérimentalement dans quelle mesure cette opinion peut être acceptée.

VI. — La sécrétion provoquée par la sécrétine est-elle comparable à la sécrétion physiologique ? La question est encore controversée. POPIELSKI pense qu'il y a entre ces deux sécrétions des différences notables. Là encore de nouvelles expériences sont nécessaires.

VII. — Enfin, tous ces points étudiés, une dernière question se pose : celle de savoir si le mécanisme du réflexe humoral est entièrement élucidé ; sinon, comment se pose maintenant le problème physiologique ? C'est ce qu'une discussion des données expérimentales que nous allons apporter nous permettra de faire.

LOCALISATION DE LA SÉCRÉTINE

Dans le mémoire même où ils établissaient l'existence de la sécrétine, BAYLISS et STARLING (1) indiquent qu'ils ont recherché si cette substance sécrétoire existe dans toutes les parties de l'intestin; ils montrent que, tandis que les macérations duodéno-jéjunales en contiennent une quantité notable, les macérations d'iléon en contiennent très peu et celle de gros intestin presque pas. C'est donc dans les premières portions de l'intestin grêle que se trouve localisée d'après eux la substance excito-sécrétoire.

Cette conclusion n'a pas été admise sans conteste par les physiologistes. POPIELSKI (2) part de l'idée que le véritable mécanisme de la sécrétion est un mécanisme nerveux; la sécrétine n'interviendrait pas pour provoquer la sécrétion pancréatique au cours de la digestion et par conséquent, il est improbable que les macérations de duodénum aient un pouvoir sécrétoire spécifique, POPIELSKI et ses collaborateurs essayent donc d'établir que la propriété excito-sécrétoire des macérations duodénales ne leur est pas particulière et qu'on peut extraire de tous les organes une substance qui provoque l'activité du pancréas. En effet POPIELSKI a obtenu à partir de l'estomac, du gros intestin, du pancréas, du cerveau, du sang, des extraits qui, injectés dans les veines, déterminent un écoulement du suc pancréatique. Récemment, MODRAKOWSKI (3) a montré de même que les

(1) *Journal of Physiology*, vol. XXVIII, pp. 325-353, 1902.

(2) *Pflüger's Archiv.*, vol. CXXVIII, pp. 191-221, 1909.

(3) *Pflüger's Archiv.*, vol. CXXXIII, pp. 291-304, 1910.

extraits de la glande thyroïde ont un pouvoir sécrétoire. De ces faits sont à rapprocher ceux signalés par DELEZENNE et FROUIN (1). Ces auteurs ont provoqué la sécrétion pancréatique à l'aide d'extraits de ganglions mésentériques. GLEY (2) a récemment rappelé qu'on peut obtenir des sécrétions en injectant des macérations gastriques ou iléales dans l'eau salée bouillante.

Il faut remarquer que la macération duodéno-jéjunale obtenue par BAYLISS et STARLING ne provoque pas seulement l'activité du pancréas, elle détermine en même temps une baisse assez considérable de la pression. C'est là un fait que BAYLISS et STARLING considèrent comme accessoire. Ce fait, connu depuis longtemps d'ailleurs, a été signalé pour un grand nombre d'extraits d'organes. La baisse de pression ainsi constatée est due à une vaso-dilatation généralisée. A la substance hypothétique qui confère à tous les extraits d'organes cette propriété commune, POPIELSKI donne le nom de vaso-dilatine.

Renversant alors le point de vue de BAYLISS et STARLING, POPIELSKI considère que c'est la propriété dépressive qui mérite de retenir l'attention et il attribue à la présence de vaso-dilatine dans le duodénum le pouvoir excito-sécrétoire de cet organe. La question se trouve donc posée actuellement de la manière suivante : est-ce à la même substance, à la vaso-dilatine, qu'il faut attribuer l'action sécrétoire de tous les organes ou bien y a-t-il de plus, dans le duodénum, une substance spécifique ?

Pour résoudre cette question, on peut faire deux ordres d'expériences : 1° en première approximation, on peut se demander si *quantitativement* le pouvoir des divers organes est comparable à celui du duodénum ; à défaut d'autres différences, il y aurait donc au moins une différence dans la quantité de substance sécrétoire contenue dans les organes ; 2° en serrant de plus près la question, on peut se demander s'il n'est pas possible de supprimer l'action de la vaso-dilatine dans les macéra-

(1) *C. R. Soc. de Biologie*, tome LIV, p. 896, 1902.

(2) *C. R. Soc. de Biologie*, tome LXX, p. 519, 1911.

tions d'organes qui cesseraient alors d'être sécrétoires ; en opérant de même sur le duodénum dont la macération, après avoir perdu elle aussi son pouvoir dépresseur, conserverait cependant son pouvoir sécrétoire.

*
* *

Pour résoudre la première question, nous avons institué les expériences suivantes. Des organes prélevés sur des chiens à jeun, saignés à blanc, non lavés, sont broyés au broyeur Latapie, et les bouillies obtenues sont soit portées à l'ébullition immédiatement avec quatre fois leur poids de chlorure de sodium à 9 p. 1.000, soit mise à macérer pendant vingt-quatre heures à la glacière dans quatre fois leur poids d'acide chlorhydrique du commerce à 12 p. 1.000, puis neutralisées, bouillies et filtrées ; tous les liquides ainsi obtenus sont ultérieurement ramenés au même volume. On en essaie alors l'action en les injectant dans les veines de chiens pourvus de fistule pancréatique temporaire, morphinés et chloroformés.

PREMIER GROUPE. — Extraction par NaCl

EXPÉRIENCE I. — Chien 40 kg. — Morphine, chloroforme

Injection 10 cm³. Quantité de suc en 20', mesurée en cm³.

Intestin NaCl 9/1000	9,4	Foie	2,2
Cerveau	2,3	Rein	0,4
Testicule.	0,6	Pancréas	0,6

EXPÉRIENCE II. — Chien 28 kg.

Injection 10 cm³

Intestin NaCl 9/1000	4,3	Foie	0,2
Cerveau	0,3	Rein	0,0
Testicule.	0,3	Pancréas	0,2

EXPÉRIENCE V. — *Chien 16 kg.*Injection 10 cm³

Intestin NaCl 9/1000.	15,2	Cerveau	2,1
Foie	0,5	Cerveau	1,8
Foie	0,4	Foie	0,5
Foie	0,4	Intestin	15,7
Cerveau	2,7		

EXPÉRIENCE VI. — *Chien 16 kg.*Injection 10 cm³

Intestin NaCl 9/1000.	15,4	Cerveau	1,5
Foie	0,5	Cerveau	1,5

EXPÉRIENCE VII. — *Chien 14 kg.*Injection 10 cm³

Intestin NaCl 9/1000.	7,2	Cerveau	0,7
Pancréas	0,2	Foie	0,4
Foie	0,4	Pancréas	0,1
Rein	0,3	Intestin	9,3

EXPÉRIENCE VIII. — *Chien 16 kg.*Injection 10 cm³

Intestin NaCl 9/1000.	7,1	Rein	0,2
Pancréas	0,1	Cerveau	1,5
Foie	0,2	Foie	0,2

EXPÉRIENCE IX. — *Chien 20 kg.*Injection 10 cm³

Intestin NaCl 9/1000.	8,3	Pancréas	0,1
Cerveau	1,2	Foie	0,1
Rein	0,2		

EXPÉRIENCE XI. — *Chien 30 kg.*Injection 10 cm³

Intestin NaCl 9/1000.	4,4	Intestin	4,4
Rein	0,1	Foie	0,2
Foie	0,2	Cerveau	0,5
Cerveau	0,5		

EXPÉRIENCE XII. — *Chien 20 kg.*Injection 5 cm³ : 20'

Intestin NaCl 9/1000	8,3	Cerveau	1,7
Foie	0,4	Iléon	0,9
Testicule.	0,3	Intestin	4,7

EXPÉRIENCE XIII. — *Chien 20 kg.*injection 40 cm³

Intestin NaCl 9/1000.	11,4	Testicule.	0,3
Iléon	1,2	Cerveau	1,6
Foie	0,2	Intestin	9,7
Foie lavé	0,8		

EXPÉRIENCE XIV. — *Chien 15 kg.*injection 40 cm³

Intestin NaCl 9/1000.	9,2	Rein	1 goutte
Foie	0,6	Foie	0,5
Cerveau	0,9	Intestin	6,3

EXPÉRIENCE XV. — *Chien 20 kg.*injection 40 cm³

Duodéno-jéjunum		Iléon	0,2
NaCl 9/1000	3,6	Muqueuse stomacale.	0,1

SECOND GROUPE. — **Extraction par HCl**EXPÉRIENCE III. — *Chien 40 kg.*Injection 40 cm³. Quantité de suc en 20', mesurée en cm³

Intestin HCl 12/1000	6,7	Foie	1,4
Testicule.	0,7	Rein	0,6
Cerveau	1,5	Pancréas	0,5

Sécrétine NaCl 9/1000

Intestin 9,5

EXPÉRIENCE IV. — *Chien 28 kg.*Injection 10 cm³

Intestin (HCl 12/1000)	3,9	Rein	0,3
Testicule.	0,5	Pancréas	0,2
Cerveau	0,6	Intestin	4,1
Foie	0,7		

EXPÉRIENCE X. — *Chien 16 kg.*Injection 10 cm³

Intestin (HCl 12/1000)	16,3	Cerveau	3,0
Foie	2,1	Foie	0,6
Rein	0,9		

Dans l'ensemble, les expériences que nous venons de relater sont extrêmement cohérentes, on en jugera mieux en voyant groupés les résultats dans le tableau suivant :

	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>
Duodénum	9,1	4,3	6,7	3,9	15,2
Iléon	»	»	»	»	»
Estomac	»	»	»	»	»
Cerveau	2,3	0,3	1,5	0,6	2,7
Foie.	2,3	0,2	1,4	0,7	0,5
Rein	0,4	0,0	0,6	0,3	
Pancréas	0,6	0,2	0,5	0,2	
Testicule	0,6	0,3	0,7	0,5	
	<u>VI</u>	<u>VII</u>	<u>VIII</u>	<u>IX</u>	<u>X</u>
Duodénum	15,4	7,2	7,1	8,3	16,3
Iléon	»	»	»	»	»
Estomac	»	»	»	»	»
Cerveau	1,5	0,7	1,5	1,2	3,0
Foie.	0,5	0,4	0,2	0,1	2,1
Rein		0,3	0,2	0,2	
Pancréas		0,2	0,1	0,1	
Testicule					

	XI	XII	XIII	XIV	XV
Duodénum	4,4	8,3	11,4	9,2	3,6
Iléon	»	0,9	1,2	»	0,2
Estomac	»	»	»	»	0,1
Cerveau	0,3	1,7	1,6	0,9	
Foie.	0,2	0,4	0,2	0,6	
Rein	0,1		»	1 goutte	
Pancréas			»		
Testicule			0,3		

Si nous pouvons nous permettre de faire une moyenne de ces quinze expériences, nous verrons que l'ordre dans lequel on peut ranger les différents organes ne varie jamais ; c'est celui-là même que donnent les moyennes :

Duodénum	8,56
Iléon	0,77
Estomac	0,1
Cerveau	1,42
Foie.	0,69
Testicule	0,61
Pancréas	0,27
Rein	0,24

L'expérience nous permet donc de répondre complètement à notre première question. Tout d'abord en ce qui concerne les différentes parties de l'intestin. Les conclusions de BAYLISS et STARLING se trouvent complètement confirmées : la muqueuse duodénale est de beaucoup plus active que celle de l'iléon, et il n'y a aucun rapport entre son activité et celle de l'estomac. En ce qui concerne les autres organes, il est bien vrai que leurs extraits et en particulier ceux du cerveau ont un léger pouvoir sécrétoire, mais ce pouvoir ne peut pas être mis en parallèle avec celui de la muqueuse duodénale qui se montre toujours plus de dix fois supérieur.

En ce qui concerne la seconde question, elle se dédouble en réalité en deux parties.

Tout d'abord peut-on obtenir des macérations duodénales sécrétoires et non dépressives ? C'est là un fait affirmé par les expériences de BAYLISS et STARLING, ZUNZ (1), DIVRY (2), DIXON et HAMILL (3). D'après ces auteurs, tandis que la macération préparée à la manière ordinaire avec de la muqueuse fraîche possède à la fois un pouvoir dépresseur et un pouvoir excito-sécrétoire, la macération préparée à partir du même tissu préalablement extrait par l'alcool conserve, avec un léger affaiblissement, son pouvoir excito-sécréteur, mais ne possède plus aucune propriété dépressive. Ces résultats n'ont pas été acceptés sans conteste. POPIELSKI (4) affirme, en effet, qu'après extraction de la muqueuse par l'alcool, il n'a jamais pu obtenir de sécrétine.

Il nous a donc paru nécessaire de refaire à nouveau cette expérience.

Si l'on injecte à un chien de la sécrétine préparée à la manière habituelle, par macération de la muqueuse duodénale fraîche dans l'acide chlorhydrique, on obtient après ébullition et filtration, un liquide qui en même temps qu'il détermine une forte chute de pression momentanée (voir fig. 1) provoque une sécrétion abondante et durable. C'est ainsi que la sécrétion pancréatique correspondant à l'injection de 20 centimètres cubes de sécrétine ainsi préparée, injection qui a dû déterminer la chute de pression visible dans la figure 1, a duré pendant 30 minutes et fourni 22 cc. 2 de suc.

Si au même animal on injecte une même dose de sécrétine préparée dans les mêmes conditions [même poids de muqueuse fraîche, même volume de solution] avec la même muqueuse mais après extraction par l'alcool pendant 10 heures au

(1) *Archives intern. de Physiologie*, vol. VIII, pp. 181-204, 1909.

(2) *Archives intern. de Physiologie*, vol. X, pp. 335-340, 1911.

(3) *Journal of Physiology*, vol. XXXVIII, pp. 314-336, 1909.

(4) *Pflüger's Archiv.*, vol. CXXI, pp. 239-265, 1908.

Soxhlet, la courbe de pression n'accuse qu'une chute extrêmement faible (voir fig. 2). Cependant l'injection de 20 centimètres cubes a déterminé une sécrétion de 7 cc. 8.

Par conséquent, il n'est pas douteux que l'extraction alcoolique de la muqueuse enlève un poison vaso-dilatateur mais laisse subsister l'agent sécrétoire.

Reste à examiner la seconde partie de la question. Lorsqu'on s'adresse à des extraits faits à partir de tissus autres que le duodéno-jéjunum, laisse-t-on également subsister l'action excito-sécrétoire après enlèvement de la substance dépressive, ou bien, au contraire, supprime-t-on simultanément et l'action dépressive et l'action sécrétoire ? Afin d'avoir des réponses plus nettes, nous nous sommes adressé, pour répondre à cette question aux deux tissus qui, le duodénum excepté, provoquent les sécrétions les plus abondantes : le cerveau et le foie (voir page 11).

A partir des tissus broyés de ces organes nous avons fait des macérations dans l'acide chlorhydrique exactement comme pour la préparation de la sécrétine : les unes étaient faites à l'aide de tissus frais, les autres à l'aide de tissus préalablement soumis à l'extraction alcoolique, toutes conditions égales d'ailleurs.

L'injection après ébullition et filtration des macérations de cerveau et de foie frais provoque une forte chute de pression (voir fig. 3 et 5) ; en même temps elles déterminent une sécrétion pancréatique nette ; les 20 centimètres cubes de macération de cerveau, qui ont donné la chute de pression obtenue dans la figure 3, ont provoqué une sécrétion de 1 cc. 9 ; les 20 centimètres cubes de macération de foie, qui ont déterminé la chute de pression relatée dans la figure 4, ont provoqué une sécrétion de 0 cc. 3. C'est là d'ailleurs la simple vérification de faits bien établis antérieurement.

Par contre, l'injection des mêmes macérations après extraction des tissus par l'alcool n'a pas provoqué de chute de pression (voir fig. 4 et 6), mais elle n'a pas non plus déterminé sur

un animal réagissant extrêmement bien, la sécrétion d'une seule goutte de suc pancréatique.

L'ensemble des résultats résumé dans le tableau I permet donc de voir que, tandis qu'il n'y a aucun parallélisme entre l'action dépressive et l'action sécrétoire des macérations d'intestin, le parallélisme est absolu quand il s'agit de macérations d'autres tissus.

Tableau I

Nature des tissus	Macération de tissu frais		Macération de tissu extrait préalablement par l'alcool	
	Pression	Sécrétion	Pression	Sécrétion
Duodénum	Chute	22,3	Pas de chute	7,8
Cerveau	Chute	1,9	Pas de chute	0,0
Foie	Chute	0,3	Pas de chute	0,0

Sans donc vouloir conclure définitivement, notre travail étant actuellement poursuivi (1), il semble bien qu'on puisse dès maintenant admettre qu'il existe deux substances, l'une vaso-dilatatrice, dépressive, légèrement excito-sécrétoire et banale ; l'autre inactive sur la pression, énergiquement excito-sécrétoire et localisée dans la muqueuse duodéno-jéjunale.

CONCLUSIONS

1° Comme l'a vu POPIELSKI, tous les organes, cerveau, rein, foie, testicule, pancréas, muqueuse iléale, muqueuse gastrique, possèdent un très léger pouvoir excito-sécrétoire ;

3° Si l'on compare au point de vue quantitatif les extraits de

(1) Ce travail poursuivi en collaboration avec E. F. TERROINE fera l'objet d'un mémoire dans l'un des prochains numéros du *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*.

ces différents organes (soit dans l'eau salée à 9 p. 1.000, soit dans l'eau acidulée) avec ceux du duodénum on constate que les macérations duodénales ont un pouvoir excito-sécrétoire incomparablement supérieur à celle de tous les autres organes ;

3° Au point de vue qualitatif, on sait que les macérations duodénales peuvent perdre leur pouvoir dilatateur sans perdre leur pouvoir sécrétoire, et nous pouvons confirmer ce fait ;

4° Au contraire, les macérations de cerveau et de foie perdent en même temps leur pouvoir dépresseur et leur très légère activité excito-sécrétoire.

5° Tous ces faits concordent pour établir que la sécrétine se trouve localisée dans la muqueuse duodéno-jéjunale.



Fig. 4. — Injection de 20 cm³ de macération chlorhydrique de muqueuse duodéno-jéjunale fraîche.
La sécrétion correspondante a été de 22 cm³ 3.

Je tiens à adresser mes meilleurs remerciements à Mademoiselle CUEVAERON pour l'amabilité qu'elle a eue de photographier ces graphiques.



Fig. 2. — Injection de 20 cm³ de macération chlorhydrique de muqueuse duodéno-jéjunale extraite par l'alcool. La sécrétion correspondante a été de 7 cm³ 8.



Fig. 3. — Injection de 20 cm³ de macération chlorhydrique de cerveau frais
La sécrétion correspondante a été de 4 cm³ 9.



Fig. 4. — Injection de 20 cm³ de macération chlorhydrique de cerveau extrait par l'alcool. La sécrétion a été nulle.

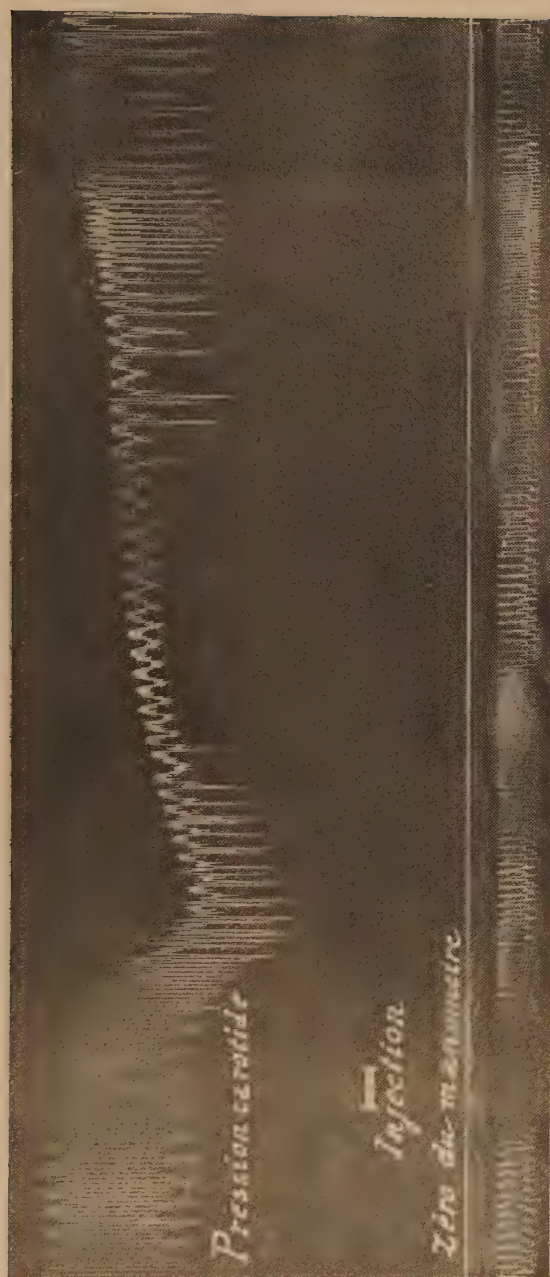


Fig. 5. — Injection de 20 cm³ de macération chlorhydrique de foie frais. La sécrétion a été de 0 cm³ 3.

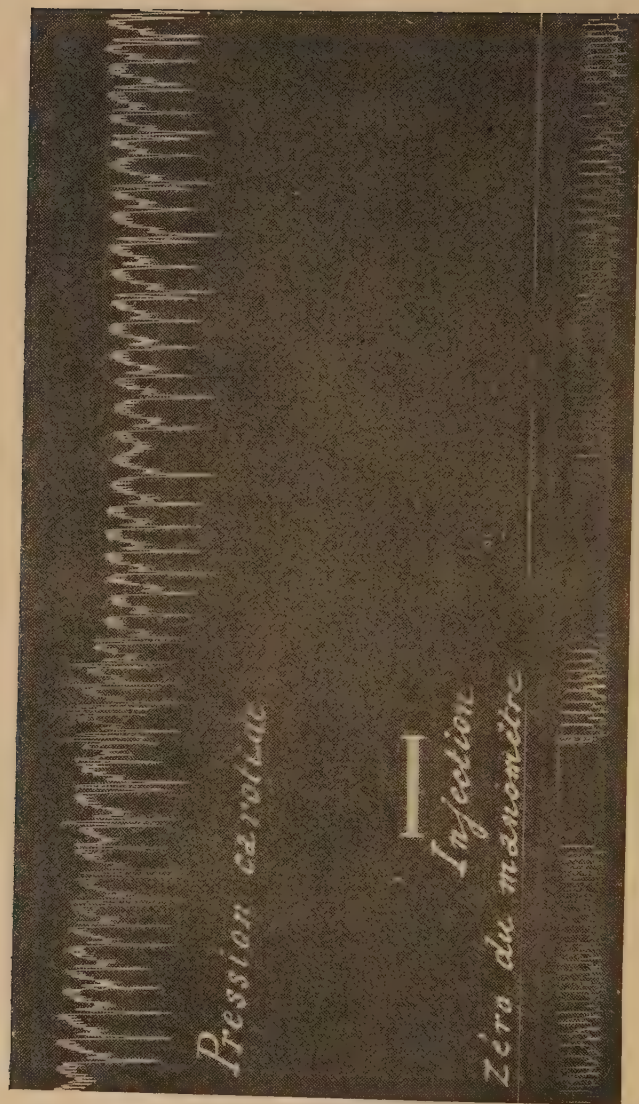


Fig. 6. — Injection de 20 cm³ de macération chlorhydrique de foie extrait par l'alcool.
La sécrétion a été nulle.

ÉTAT DE LA SÉCRÉTINE DANS LA MUQUEUSE. UNITÉ OU PLURALITÉ

Dans le chapitre précédent, nous avons établi que, comme l'avaient bien vu BAYLISS et STARLING, les macérations de muqueuse duodéno-jéjunale ont un pouvoir excito-sécrétoire spécifique sur le pancréas. Deux questions se posent immédiatement : la première est de savoir si la sécrétine existe dans la muqueuse à l'état normal avant toute macération ; la seconde est posée par les expériences de FLEIG (1). Cet auteur après avoir montré qu'on pouvait extraire une substance sécrétoire non pas seulement par l'acide chlorhydrique mais aussi par des savons, du chloral, de l'alcool, il a conclu que chacun de ces corps formait aux dépens de la muqueuse une substance sécrétoire : une crinine. De même, GLEY (2) en faisant macérer la muqueuse dans une solution de peptone a conclu qu'il se formait un « nouvel excitant du pancréas » la pepto-crinine.

A. — Préexistence de la sécrétine

BAYLISS et STARLING ont indiqué que pour eux l'acide chlorhydrique agissait en libérant par un processus hydrolytique une substance nouvelle, la sécrétine, aux dépens d'une combinaison existant dans la muqueuse à l'état normal. C'est à une action

(1) *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, tome VI, pp. 32-39 et 50-54, 1904 ; *Archives internationales de Physiologie*, vol. I, pp. 286-347, 1904 ; *C. R. Soc. Biologie*, tome LV, p. 1277, 1903.

(2) *C. R. Acad. des Sciences*, vol. CLI, p. 345, 1910.

identique qu'ils rapportent le pouvoir de l'eau bouillante. Pour ces auteurs, la sécrétine n'existe donc pas dans la muqueuse intestinale dans son état définitif ; elle n'y est pas préformée. Ce qui existe dans la muqueuse fraîche, c'est une combinaison aux dépens de laquelle on pourra par hydrolyse fabriquer de la sécrétine.

DELEZENNE et POZERSKI ont formulé une autre opinion (1). Ces auteurs ont réussi à obtenir des liquides excito-sécrétoires très actifs, non plus en faisant macérer la muqueuse dans des solutions acides, mais en la faisant bouillir dans des solutions salines étendues ou en la faisant simplement macérer dans des solutions salines concentrées à basse température et en injectant les liquides de macération sans ébullition préalable. Il est donc difficile d'imaginer dans ce cas un processus d'hydrolyse, et on est conduit à penser que la sécrétine existe telle quelle dans la muqueuse fraîche, qu'elle y est préformée.

B. — Unité ou pluralité

Ce qui a déterminé quelques auteurs à créer diverses espèces de crinines, ce n'est pas leur différence d'action sur le pancréas — puisque par définition elles possèdent toutes un pouvoir sécrétoire — c'est uniquement la différence des procédés d'extraction. Si l'on peut multiplier les procédés et montrer que dans tous les cas on obtient un agent sécrétoire préexistant dans la muqueuse, l'importance du procédé d'extraction diminuera et il deviendra extrêmement probable qu'il existe non pas plusieurs mais une seule substance excito-sécrétoire.

C'est pour résoudre cette double question que nous avons entrepris les expériences relatées dans le présent chapitre.

(1) *C. R. Soc. de Biologie*, vol. LVI, p. 987, 1904.

TECHNIQUE

La technique présente deux points importants à préciser : la préparation des extraits d'une part ; d'autre part et surtout le mode de détermination de la valeur excito-sécrétoire de ces extraits.

1° *Préparation des extraits.* — On prélève sur des chiens, aussitôt après la mort, un morceau d'intestin long d'environ 80 centimètres mesuré à partir du pylore ; après l'avoir soigneusement lavée, la muqueuse est séparée par grattage, puis broyée au broyeur Latapie ; elle est ensuite additionnée du solvant étudié à raison d'un poids de muqueuse pour quatre de solution. Soit après 24 heures de macération, soit, dans la plupart des cas, immédiatement après le mélange (nous dirons au cours de l'exposé des recherches les raisons de cette différence) les liquides sont portés à l'ébullition après avoir été neutralisés dans le cas des acides, puis filtrés et ramenés toujours à un même volume.

2° *Essai des extraits.* — Les essais ont tous été faits sur des chiens. Ces animaux sont anesthésiés par le chloroforme, après injection sous-cutanée préalable de 1 centigramme de chlorhydrate de morphine par kilogramme d'animal ; on introduit une canule dans le canal de Wirsung et on fixe sur la canule un tube de caoutchouc qui vient aboutir dans une éprouvette graduée. Nous nous sommes toujours adressé à des chiens de forte taille afin d'obtenir en réponse à nos injections de 20 centimètres cubes une sécrétion suffisamment abondante pour être mesurée en centimètres cubes et non pas en gouttes. Nous n'avons jamais tenu compte, comme susceptibles de trop de causes d'erreur, des sécrétions faibles où la nécessité d'évaluer en gouttes s'impose. En effet, comme au cours des expériences prolongées, on peut observer en injectant toujours la même sécrétine certaines variations dans la sécrétion ; ces variations peuvent complètement masquer celles qu'on essaie de déterminer, si la sécrétion est trop faible. Les chiffres qu'on

trouvera dans nos tableaux sont donc toujours des centimètres cubes de suc pancréatique.

L'existence de variations dans la sécrétion appelle l'emploi d'une autre précaution, c'est la nécessité de multiplier, au cours d'une expérience, les injections faites avec l'extrait intestinal qui sert habituellement pour la comparaison des résultats. Enfin, il reste à indiquer qu'après l'injection le suc écoulé a été recueilli pendant un quart d'heure, temps au bout duquel la sécrétion provoquée par l'injection est toujours pratiquement nulle.

En résumé, les chiffres de nos tableaux représentent donc les quantités de suc pancréatique évaluées en centimètres cubes écoulées pendant un quart d'heure, à la suite d'une injection de 20 centimètres cubes de l'extrait étudié.

Etude des procédés d'extraction de la sécrétine

1° ACIDES

Le rôle des acides dans l'extraction de la sécrétine a été mis en évidence par BAYLISS et STARLING. Plus tard, CAMUS (1) a montré que tous les acides étudiés par lui, sauf l'acide borique, extraient de la sécrétine, mais il n'a pu établir de rapports constants entre la nature des acides employés et la quantité de sécrétine extraite. Nous avons donc repris systématiquement cette étude.

1° *Acides minéraux* (2). — a) *Influence de la dissociation*. — Bien qu'il soit difficile d'étudier sur un même animal une série complète d'extraits faits à l'aide d'acide nombreux, et que beaucoup d'expériences ne donnent que des résultats fragmentaires, nous avons pu tout de même obtenir assez fréquemment des

(1) *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, tome IV, pp. 998-1013, 1902.

(2) Cette partie de notre travail relative à l'extraction par les acides a en fait en collaboration avec M. FROUX. Voir *C. R. Soc. de Biologie*, vol. LXXI, pp. 487 et 244, 1911.

séries complètes dans une même expérience; on en trouvera quelques exemples rassemblés dans le tableau II.

Tableau II

Nature des substances employées pour l'extraction	Exp. I Concentration de la solution 2M	Exp. II Concentration de la solution M/10	Exp. III Concentration de la solution M/10	Exp. IV Concentration de la solution M/10
HCL. . . .	10,8	17,0	8,0	3,0
HI.	3,7	14,6	7,0	2,4
HNO ₃ . . .	9,0	12,6	4,25	1,7
H ₂ SO ₄ . . .	9,6	11,5	3,4	1,3
H ₃ PO ₄ . . .	4,5	15,0	0,7	0,1

Les chiffres ci-dessus semblent indiquer que le pouvoir d'extraction varie parallèlement avec la dissociation; afin de préciser ce fait nous nous sommes adressé à une série d'acides monovalents à coefficient de dissociation croissant, l'acide acétique et ses dérivés chlorés; les résultats de ces essais sont contenus dans le tableau III.

Tableau III

Nature des substances employées pour l'extraction	Constantes de dissociation	Exp. I N/100	Exp. II N/10	Exp. III N/10	Exp. IV N/10	Exp. V N/	Exp. VI 2N
Acide acétique. . .	0,0018	1,7	0,8	0,8	5,3	4,8	3,7
Acide monochloracétique. . . .	0,1534	1,0	1,6	1,9	6,0	5,5	3,8
Acide dichloracétique.	5,14	2,5	7,6	7,4	6,8	5,9	4,3
Acide trichloracétique.	121,0	3,1	8,5	7,7	6,9	6,5	6,3

Ces chiffres démontrent de la façon la plus nette ce que les résultats précédents avaient indiqué, à savoir que : *l'extraction de la sécrétine par les acides varie parallèlement à leur dissociation.*

b) *Influence de la concentration.* — Il restait à rechercher pour un même acide si la concentration avait une influence sur l'extraction de la sécrétine ; on se rappelle en effet que FLEIG a montré que les solutions à 0,2 et 0,5 p. 1.000 de HCl exercent *in vivo* des actions différentes.

Tableau IV

Concentration des solutions	HCl		HNO ₃	H ₂ SO ₄
	Exp. I	Exp. II		
2N.	1,5	1,1	0,4	0,7
N	1,7	1,7	1,2	2,1
N/10.	8,3	12,7	1,8	3,0
N/100	0,8	1,2	0,6	0,8

Les résultats résumés dans le tableau montrent qu'il existe un optimum de concentration très nette correspondant pour les acides étudiés à M/10. Il est intéressant de rappeler qu'en ce qui concerne HCl cette concentration qui représente 3 gr. 6 d'acide vrai par litre est sensiblement celle du suc gastrique. On peut s'étonner de voir qu'en augmentant la concentration en acide le pouvoir excito-sécrétoire des macérations diminue ; en réalité il se surajoute ici un phénomène que nous aurons à étudier dans un chapitre ultérieur : la sécrétine se détruit en présence des acides minéraux.

Les résultats obtenus par l'étude des acides à constante de dissociation très élevée indiquaient de rechercher ce qui se passe lorsqu'on a affaire soit à des acides minéraux faibles, soit à des acides organiques.

2° *Acides minéraux faibles.* — Parmi les acides minéraux faibles, nous avons choisi l'acide borique ; cet acide ayant déjà fait l'objet de recherches soit au point de vue de son pouvoir d'extraction, soit au point de vue de son pouvoir excito-sécrétoire. Les expériences résumées dans le tableau montrent qu'en faisant macérer la muqueuse avec de l'acide borique on obtient une certaine quantité de sécrétine, petite si on la compare avec celle de l'acide chlorhydrique.

Tableau V

Nature des acides employés pour l'extraction	Exp. I Concentration : $\frac{M}{2}$	Exp. II Concentration : $\frac{M}{5}$
Acide chlorhydrique.	12,5	11,5
Acide borique.	2,7	5,3

Si, au contraire, on pratique l'ébullition immédiatement après le mélange de muqueuse et d'acide borique, on peut extraire une grande quantité de sécrétine ainsi que le montrent les chiffres du tableau (des extractions par solutions de NaCl N/6,5 servent de termes de comparaison).

Tableau VI

Nature des substances employées pour l'extraction	Exp. I	Exp. II	Exp. III
NaCl N/6,5	13,5	12,1	12,9
Acide borique, 3 0/0	11,0	10,0	10,5

3° *Acides organiques.* — Les différents acides organiques étudiés : acétique, lactique, citrique, tartrique, oxalique, nous ont montré qu'ils étaient capables d'extraire la sécrétine, ainsi

qu'il ressort des chiffres du tableau VII, mais au lieu de présenter comme dans le cas des acides minéraux un optimum pour une concentration faible, le *pouvoir d'extraction croît régulièrement avec la concentration et cela sensiblement jusqu'aux limites de solubilité.*

Tableau VII

Concentration des solutions	Acide acétique	Acide oxalique			Acide lactique		Acide tartrique			Acide citrique
		Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. I	Exp. II	Exp. I	Exp. II	Exp. III	
10 M.	»	»	»	»	4,7	»	»	»	»	»
5 M.	»	»	»	»	6,4	»	6,9	»	»	»
2 M.	5,8	4,6	»	»	4,9	»	9,2	3,4	4,4	4,4
M.	5,4	4,3	8,5	4,6	2,8	4,3	7,6	4,3	4,2	4,2
M/10.	4,2	0,6	0,9	4,3	0,3	0,5	2,0	0,8	0,3	0,3
M/100	4,7	0,3	0,3	0,6	»	0,2	»	0,8	0,4	0,4

On peut remarquer, en outre, que tandis que les acides forts se classent assez régulièrement suivant leur dissociation, le classement est beaucoup moins régulier en ce qui concerne les acides organiques. D'autres conditions interviennent, la nature de l'anion prend de l'importance, ce n'est plus seulement par leurs ions libres qu'agissent ces corps; — acides minéraux faibles et acides organiques, — c'est surtout par le nombre de leurs molécules dissoutes. Dès lors on doit se demander ce qui se passe lorsqu'on essaye d'extraire la sécrétine par des cristalloïdes, électrolytes ou non.

II. — Electrolytes

Presque toutes les recherches faites sur l'extraction de la sécrétine par des substances autres que les acides ont été viciées

à cause de la technique employée : dans ce cas, en effet, et pour des raisons sur lesquelles nous aurons ultérieurement à revenir, la macération prolongée de muqueuse dans le solvant ne donne que fort peu de substances sécrétoires. Si l'on veut obtenir des résultats nets, il faut, comme l'ont fait DELEZENNE et POZERSKI pour le chlorure de sodium, faire une extraction *immédiate* de la muqueuse. Dans ces cas et en employant des solutions de chlorure de sodium et des solutions d'acide chlorhydrique équimoléculaires, la première extraction étant faite immédiatement, la seconde après une macération d'une douzaine d'heures, on obtient des résultats identiques ainsi que le montrent les nombreux chiffres du tableau VIII.

Tableau VIII

Sécrétine extraite par	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
HCL N/6,5. . .	11,2	9,1	12,1	18,8	7,1	4,0	4,3	7,0	6,7	8,3	8,3
NaCl N/6,5 . .	9,8	10,7	9,7	18,5	6,4	3,9	4,1	9,1	9,5	8,3	13,1

Il ressort très nettement de ces chiffres que *l'acide chlorhydrique ne jouit d'aucune propriété spécifique pour l'extraction de la sécrétine et que les solutions équimoléculaires de chlorure de sodium rigoureusement neutres possèdent un pouvoir extracteur au moins égal.*

Tableau IX

Nature des sels employés pour l'extraction	Exp. I Concentration : 2M	Exp. II Concentration : 2M	Exp. III Concentration : M
NaI.	»	»	6,4
NaCl	9,8	»	5,5
NaNO ₃	2,5	3,7	3,6
Na ₂ SO ₄	0,3	0,3	5,7
Na ₂ HPO ₄ . . .	0,2	0,5	2,6

Ajoutons enfin que le borate de soude de même que l'acide borique peut parfaitement extraire la sécrétine (tableau X).

Tableau X

Nature des sels employés pour l'extraction	Exp. I Concentration : $\frac{M}{5}$	Exp. II Concentration : $\frac{M}{10}$	Exp. III Concentration : $\frac{M}{50}$
Chlorure de sodium	14,5	8,4	6,5
Borate de soude.	8,2	7,5	7,7

Il restait un dernier point à examiner : celui du rapport du pouvoir extractif avec la concentration des solutions salines, les expériences faites surtout sur le chlorure de sodium nous ont montré que dans ce cas l'*optimum était représenté par une solution moléculaire* (voir tableau XI).

Tableau XI (Extraction par NaCl)

Concentration des solutions	Exp. I	Exp. II
2M.	5,8	7,9
M.	10,8	10,3
M/5	8,8	9,8
M/10.	2,6	4,0
M/50.	3,6	4,6
M/100	2,4	3,8

Ce dernier résultat montre, en outre, que la dissociation n'intervient pas seule, mais que la concentration moléculaire totale a une grande importance ; s'il en est ainsi, on doit pouvoir extraire la sécrétine en employant non plus des acides ou

des sels, mais des cristalloïdes non électrolytes : c'est ce que nous avons essayé de réaliser.

III. — Cristalloïdes non électrolytes

Les cristalloïdes les plus faciles à étudier à ce point de vue sont les sucres ; la recherche a porté sur deux d'entre eux, la saccharose et le glucose. Les chiffres reproduits dans le tableau XII indiquent les résultats.

Tableau XII

Nature des substances employées pour l'extraction	Exp. I Concentra- tion : M	Exp. II Concentra- tion : M	Exp. III Concentra- tion : M	Exp. IV Concentra- tion : M/4
NaCl.	13,4	18,4	7,2	6,5
Saccharose	2,8	4,9	2,0	1,8
Glucose.	2,5	3,5	2,7	3,6

Bien qu'agissant moins que le chlorure de sodium, le glucose et le saccharose déterminent la mise en liberté de la sécrétine et cela d'autant mieux qu'ils sont plus concentrés.

*
* *

Si l'on jette un coup d'œil d'ensemble sur les résultats précédents, on constate que bien loin d'avoir une action spécifique comme extracteur de la sécrétine l'acide chlorhydrique partage cette propriété avec un grand nombre de corps. Les différents acides minéraux sont actifs, les acides organiques eux-mêmes ont un pouvoir analogue, les sels, les cristalloïdes agissent aussi. Et, si l'on cherche dans quelle mesure ces corps sont actifs, on constate que le pouvoir des acides forts et des sels dépend de leur dissociation et de leur concentration molécu-

laire, que le pouvoir des acides faibles dépend surtout du nombre de leurs molécules, que le pouvoir des cristalloïdes non électrolytes dépend uniquement de ce nombre. Au total, tout se passe comme si les différents corps dissous agissaient par leur pression osmotique pour faire sortir des cellules de la muqueuse l'agent excito-sécrétoire. Dès lors, on doit se demander si des agents variés capables de dissocier les éléments cellulaires soit en dissolvant la totalité du contenu cellulaire, soit en abaissant la tension superficielle de manière à faire passer dans le liquide d'excitation les substances cellulaires, soit enfin en faisant exsuder le suc cellulaire sans chercher à briser les cellules, ne sont pas capables d'extraire la substance sécrétoire ; nous avons envisagé ces différents cas.

I. — Dissolution de la cellule

Pour réaliser cette dissolution, on ne peut songer à employer des substances telles que la pyridine, à cause de leur toxicité, mais il y a un corps non toxique à l'aide duquel on obtient à chaud des solutions d'albumine, c'est l'urée. Nous l'avons employé et ainsi qu'il ressort des tableaux XIII et XIV nous avons obtenu de très bons résultats.

Tableau XIII

Nature des substances employées pour l'extraction	Exp. I 2M	Exp. II 2M	Exp. III M	Exp. IV M	Exp. V M
NaCl.	10,8	9,1	13,1	7,2	9,7
Urée.	13,3	10,1	7,5	4,6	8,1

Tableau XIV (Extraction par l'urée)

Concentration des solutions employées	Exp. I	Exp. II
4M.	6,5	12,3
2M.	9,2	10,1
M.	5,4	9,9
M/5	5,8	9,2
M/10.	5,2	8,2
M/50.	—	8,3
M/100.	—	8,3

On voit donc que l'urée *peut* comme NaCl ou HCl extraire parfaitement la sécrétine de la muqueuse intestinale.

II. — Abaissement de la tension superficielle

Nous avons ensuite recherché si des substances abaissant la tension superficielle du milieu et capables par conséquent de provoquer l'éclatement des cellules sont aussi capables de retirer la sécrétine. Les premières qui se présentent à la pensée sont les savons dont quelques-uns ont été fort bien étudiés par FLEIG (1). Nous avons donc expérimenté sur une série de sels d'acides gras saturés dans la limite où la solubilité de ces corps nous le permettait. Les résultats sont consignés dans le tableau XV.

(1) *Journal de Physiol. et de Path. génér.*, 1904, pp. 32-39 et 50-54.

Tableau XV

Nature des substances employées pour l'extraction	Exp. I N/10	Exp. II N/10
Acétate de soude	6,7	8,1
Propionate de soude	11,7	7,5
Butyrate —	10,3	8,5
Caproate —	4,9	11,7
Laurate —	—	6,0
Oléate —	—	10,3
NaCl —	—	18,5

Mais les savons pouvant agir à la fois par leur tension superficielle et aussi par leur pression osmotique et ne pouvant nous adresser à des corps toxiques comme la saponine, nous avons employé des sels biliaires (mélange cristallisé de glycocholate et de taurocholate de soude). Les résultats consignés dans le tableau XVI nous montrent que même à faible concentration les sels biliaires sont des extracteurs énergiques de la sécrétine.

Tableau XVI

Exp. I	Exp. II
Solution de sels biliaires à 2,5 0/0 dans l'eau distillée 16,5	Solution de sels biliaires à 2,5 0/0 dans l'eau distillée. . . . 16,4
Eau distillée 4,3	Solution de sels biliaires à 2,5 0/0 dans l'eau salée 16,5
	Eau salée à 6 0/00 16,3

III. — Exsudation du suc cellulaire

Ainsi, toutes les substances qui, sans réagir avec le contenu cellulaire, le mettent simplement en liberté, libèrent en même temps de la sécrétine. Tous ces faits conduisent à l'idée que cette substance existe normalement dans la cellule, qu'il n'est pas besoin de réactions chimiques pour la faire apparaître, qu'il peut suffire de faire exsuder le suc cellulaire pour la mettre en évidence. Au surplus, des expériences récentes de WERTHEIMER et BOULET (1) ont montré que le suc de presse de cellules duodénales contient de la sécrétine. De notre côté nous avons essayé de voir si l'action des vapeurs de chloroforme n'était pas suffisante pour faire exsuder un suc excito-sécrétoire. En plaçant des morceaux de muqueuse au-dessus des vapeurs de chloroforme dans une cloche à vide et en recueillant le suc qui s'écoule, on peut constater en effet que ce suc est excito-sécrétoire. Ici, bien entendu, aucune comparaison n'est possible avec un autre procédé d'extraction, il n'y a qu'à mettre en évidence les propriétés excito-sécrétoires du suc cellulaire ; or, dans une expérience nous avons obtenu 12 cc. 8 de suc pancréatique par injection de 10 centimètres cubes de liquide de sudation ; dans une autre, 10 centimètres cubes par injection de 15 centimètres cubes ; dans une troisième, faite sur un chien sécrétant peu, nous avons obtenu 0,8 par injection de 3 centimètres cubes de liquide de sudation.

CONCLUSIONS

1° On peut extraire la sécrétine par des acides, des sels, des cristalloïdes tels que le saccharose et le glucose, des solvants des albuminoïdes tels que l'urée, des agents de dissociation de la cellule tels que les savons ou les sels biliaires, les vapeurs de chloroforme. Ces différents procédés sont sans rapport avec

(1) *C. R. Soc. de Biologie*, t. LXXI, p. 60, 1914.

le rôle sécrétoire que quelques-unes de ces substances peuvent jouer dans l'organisme ;

2° La multiplicité et la variété des agents extracteurs conduisent à penser que la sécrétine est préformée dans les cellules de la muqueuse intestinale et que les corps qui l'extraient n'agissent qu'en la mettant en liberté ;

3° Rien n'autorise à penser que l'agent sécrétoire extrait par ces différents procédés n'est pas le même dans tous les cas ; il n'y a aucune raison de croire qu'il existe autant de corps que de procédés d'extraction (urocrinine, saccharocrinine, biliocrinine, etc.). L'hypothèse la plus simple est qu'une même sécrétine est plus ou moins facilement extraite par les procédés mis en œuvre.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DE LA SÉCRÉTINE

ACTION DE QUELQUES AGENTS DESTRUCTEURS

Ce qu'on sait actuellement de la chimie de la sécrétine est extrêmement peu de chose. A la vérité, on connaît quelques-unes des substances qui se rencontrent dans les macérations de muqueuse duodéno-jéjunale bouillie : protéoses et peptones, acides aminés, sels biliaires, β -imidazoléthylamine, choline, etc., mais ces substances sont bien loin d'avoir une action sécrétoire analogue à celle de la macération totale. Il doit donc exister dans celle-ci une combinaison quelconque encore ignorée à laquelle il faut rapporter les propriétés excito-sécrétoires.

La nature, la constitution de cette combinaison nous sont actuellement inconnues. Il serait très important de savoir au moins dans quel sens expérimenter. Or, l'un des moyens les plus habituellement employés pour s'orienter dans la recherche d'un corps est d'essayer sur lui différents agents destructeurs physiques, chimiques, diastasiques. Nous avons eu recours à cette méthode et nous avons étudié sur la sécrétine l'action de quelques agents destructeurs : 1° physiques : filtration, dialyse, chaleur ; 2° chimiques : acides, bases, oxydants ; 3° diastasi-ques : suc gastrique, suc pancréatique, suc intestinal, papaïne.

TECHNIQUE

La sécrétine employée a toujours été préparée par le procédé de BAYLISS et STARLING : macération de muqueuse duodéno-jéjunale dans quatre fois son poids d'une solution à 12 0/00 d'acide

chlorhydrique du commerce, neutralisée, bouillie et filtrée. Cette macération contient une assez grande quantité d'impuretés ; il y aurait intérêt, quand l'étude des agents destructeurs nous aura donné une orientation plus nette à opérer sur une sécrétine purifiée. Cette purification fera l'objet d'une étude ultérieure, nous pouvons dès maintenant indiquer que les essais tentés par divers auteurs paraissent n'avoir abouti qu'à l'obtention de liquides dont le pouvoir sécrétoire était singulièrement affaibli ; nous avons mis à l'étude des procédés qui, au contraire, donnent des liqueurs très actives ; ce sont des procédés qui consistent à provoquer dans les macérations certains précipités colloïdaux, par exemple à l'aide de l'hydrate ferrique colloïdal.

La sécrétine témoin était essayée avant et après ; celle soumise à l'action des agents destructeurs était essayée sur les divers chiens par injection dans la saphène en suivant la technique décrite dans nos précédents mémoires. Nous avons souvent essayé successivement sur le même animal des liquides sécrétoires traités soit par un même agent à des concentrations variées, soit par divers agents. On peut se demander dans quelle mesure on est en droit de le faire ; deux questions se posent en effet : 1° en employant une même sécrétine injectée en quantité égale à des intervalles de temps égaux, la sécrétion se maintient-elle constante ? 2° certains agents destructeurs de la sécrétine qu'il est impossible d'éliminer de la liqueur une fois qu'ils y ont été ajoutés, n'ont-ils pas d'action sur l'animal lui-même pour diminuer sa sécrétion pancréatique ?

1° Bien que POPIELSKI (1) et ses élèves prétendent que l'animal s'« immunise » contre l'action sécrétoire des macérations duodéno-jéjunales et répond à des injections égales par des sécrétions de moins en moins abondantes, la plupart des auteurs (MOREL et TERROINE (2), LAUNOY (3), ZUNTZ (4) affirment

(1) *Pflüger's Archiv.*, vol. CXXI, pp. 239-265, 1908.

(2) *C. R. Soc. de Biologie*, t. LXVII, p. 36, 1909.

(3) *Archives internationales de Physiologie*, vol. VIII, pp. 181-203, 1909.

(4) *Archives internationales de Physiologie*, vol. III, pp. 62-95, 1905.

que la sécrétion provoquée par la sécrétine peut être continue et de même valeur pendant de longues heures. Toutefois en l'absence de données numériques, nous avons fait sur ce point quelques expériences de contrôle ; les résultats indiqués à la page 81 montrent très nettement que, au cours de sécrétions prolongées provoquées par la sécrétine, la sécrétion reste sensiblement constante.

2° Sur le second point, nos expériences antérieures sur l'action des extraits d'organes nous avaient montré déjà qu'il se peut, en effet, que certaines substances injectées diminuent la sécrétion ; on en trouvera de nouveaux exemples dans le présent chapitre. Pour se garder de cette cause d'erreur, nous insistons sur le fait qu'il est indispensable de multiplier les témoins, c'est-à-dire d'intercaler toujours une injection de sécrétine non traitée entre deux injections de sécrétine sur laquelle on a fait agir un agent destructeur.

I. — Procédés physiques de destruction

A. *Filtration et dialyse*. — D'après DIXON et HAMILL (1), la bougie Berkefeld arrêterait la sécrétine ; en ce qui concerne la dialyse, BAYLISS et STARLING trouvent que la sécrétine traverse seulement les sacs de parchemin. Nous avons repris ces recherches.

a) *Filtration*. — Nous avons recherché si la filtration sur bougie, ou sur sac de collodion diminue l'activité de la sécrétine.

1° *Sur bougie Berkefeld*. — Les filtrations sont faites sous une dépression de 60 centimètres cubes de Hg. La bougie est placée dans une éprouvette contenant 100 centimètres cubes de sécrétine et on en fait passer environ 50 centimètres cubes, on essaie alors la sécrétine initiale, le liquide filtré, et le liquide restant dans l'éprouvette. Tous les liquides essayés le sont par

(1) *Journal of Physiology*, vol. XXXVIII, pp. 314-337, 1909.

prises de 20 centimètres cubes ; les chiffres représentent des centimètres cubes de suc pancréatique sécrétés en 15 minutes.

Tableau XVII

Nature des produits injectés	Exp. I	Exp. II	Exp. III
Sécrétine initiale	5,0	5,5	5,6
Liquide filtré.	4,2	3,0	3,8
Liquide restant	7,3	5,8	5,0
Sécrétine initiale	»	»	5,1

Tableau XVIII

Nature des produits injectés	Exp. I
Sécrétine initiale.	5,0
Liquide filtré	2,3
Liquide restant	4,2
Sécrétine initiale.	3,8

2° *Sur bougie Chamberland*. — Même technique.

3° *Sur collodion*. — La filtration a été faite sur sac épais au moyen d'un dispositif analogue à celui décrit par MAYER, SCHAEFFER et TERROINE (1), la dépression utilisée varie de 10 à 12 centimètres de Hg. Le sac est rempli de liquide ; après filtration, on essaie la sécrétine initiale, le liquide filtré, le liquide restant dans le sac, et le liquide en macération du sac découpé dans l'eau salée ; les essais sont faits dans les mêmes conditions que précédemment.

(1) *C. R. S. de Biologie*, vol. LXIV, p. 318, 1908

Tableau XIX

Nature des produits injectés	Exp. II
Sécrétine initiale.	9,2
Liquide filtré	3,2
Liquide restant dans le sac	8,0
Liquide de macération du sac.	1,4
Sécrétine initiale.	9,5

Il résulte de ces expériences que la terre poreuse et la membrane de collodion n'arrêtent que très peu la sécrétine; elle n'est donc pas détruite par filtration.

b) *Dialyse*. — Nous avons essayé de dialyser sur parchemin végétal et sur collodion. La sécrétine placée dans des sacs a été dialysée contre l'eau distillée pendant cinq jours en renouvelant l'eau chaque jour; l'opération a été conduite aseptiquement.

Tableau XX

Nature des produits injectés	Exp. I (Sac de parchemin végétal)	Exp. II (Sac de collodion)
Sécrétine initiale	2,8	2,8
Sécrétine dialysée (liquide contenu dans le sac)	Quelques gouttes	0,0

On voit donc que la sécrétine dialyse et qu'après un certain temps elle a passé tout entière à travers les parois du sac. Les expériences précédentes nous ayant montré qu'elle peut filtrer à travers le collodion, rien n'autorise à penser qu'il s'agit d'une destruction, mais probablement au contraire d'un simple passage.

B. *Chaleur*. — La sécrétine est considérée par tous les auteurs comme un agent thermostable ; en effet, le procédé habituel de préparation comporte une ébullition. BAYLISS et STARLING avaient cependant indiqué qu'une ébullition prolongée diminue le pouvoir sécrétoire des macérations et attribuaient le fait à une oxydation. Pour éliminer l'action possible de l'air, nous avons repris les expériences en chauffant la sécrétine à l'autoclave, soit à 100°, pendant des temps variés, soit pendant des temps égaux à des températures de plus en plus élevées.

Tableau XXI

(Quantité de sécrétine injectée : 20 cc. Suc recueilli pendant 1/4 d'heure).

Durée du chauffage	Température	Quantité de suc écoulé
	Exp. I	
0.	»	10,0
30 minutes.	100°	10,5
1 heure.	100°	6,5
1 h. 1/2.	100°	5,8
2 heures	100°	5,5
0.	»	7,5
	Exp. II	
0.	»	7,5
1 heure.	100°	6,0
1 heure.	120°	3,8
1 heure.	140°	1,6

On voit que, dans les deux cas, le pouvoir sécrétoire est diminué par l'action de la chaleur. Cette diminution, relativement lente à 100°, est au contraire très marquée quand la température s'élève au delà.

II. — Procédés chimiques de destruction

BAYLISS et STARLING ont montré l'action destructive des sels de métaux lourds et des agents oxydants, nous avons vérifié ce fait et nous avons surtout fait porter notre étude sur l'action des acides et des bases.

L'action de l'eau à haute température fait naturellement penser à une destruction par hydrolyse; il y avait donc intérêt à rechercher si des agents hydrolysants plus puissants, à savoir les solutions diluées d'acides et de bases détruisent la sécrétine. Le choix des acides et de la base a été déterminé par la nécessité de ne pas injecter de sels toxiques (par exemple sels de potasse ou sels d'amines).

a) *Acides*. — Nous avons fait chauffer pendant des temps variés à 100° de la sécrétine acidifiée par HCl et par l'acide acétique de telle manière que la concentration du milieu soit N/5. Les solutions sont essayées après neutralisation.

Tableau XXII

(20 cc. sécrétine + 5 cc. eau ou 5 cc. solution acide.
Quantité de suc écoulé en 15 minutes).

Durée de chauffage à 100°	Quantité de suc écoulé après chauffage de la sécrétine		
	Neutre	HCl N/5	Acide acétique N/5
0.	11,0	11,2	11,0
5 minutes.	10,6	4,5	7,7
15 minutes	7,4	3,2	6,0
35 minutes.	6,2	0,9	4,7

b) *Bases*. — Nous avons fait agir dans les mêmes conditions des solutions de soude.

Tableau XXIII

(20 cc. sécrétine + 5 cc. eau ou 5 cc. solution alcaline. Quantité de suc écoulé en 15 minutes).

Durée de chauffage à 100°	Quantité de suc écoulé à la suite d'une injection de sécrétine chauffée au milieu		
	Neutre	N/50	N/3
0	14,5	13,0	12,0
5 minutes	10,2	7,7	0,7
15 minutes	8,6	7,4	0,5
35 minutes	8,0	6,7	0,2
1 heure	7,3	6,5	0,0

On voit donc que l'ébullition en milieu acide détruit lentement la sécrétine et qu'un acide plus dissocié agit plus qu'un acide faible ; d'autre part, l'ébullition en milieu alcalin produit une destruction très rapide et très intense, cette destruction se produit d'autant plus vite que l'alcali est plus concentré. On pouvait se demander dans ces conditions si la destruction ne pourrait pas s'observer à la longue à la température ordinaire, c'est ce qui ressort en effet de l'expérience ci-dessous.

Tableau XXIV

	Injection des produits neutralisés après 8 heures d'alcalinisation
Sécrétine initiale	13,0
Sécrétine alcaline NaOH N/50	11,0
Sécrétine alcaline NaOH N/5	2,5

III. — Agents diastasiques

L'action de l'eau chaude, des acides et des bases à haute température, du milieu alcalin à froid nous ont montré que la sécrétine est détruite par les agents d'hydrolyse ; il était naturel de rechercher l'action de divers agents diastasiques. D'autre part, les procédés de préparation de la sécrétine posent une question importante : tandis que, lorsqu'on emploie le procédé de BAYLISS et STARLING, on peut extraire de la sécrétine par une macération prolongée de la muqueuse, au contraire les macérations dans les solutions salines perdent rapidement leur pouvoir. Ces auteurs ont insisté sur ce fait que nous avons confirmé et étendu dans un mémoire précédent, DELEZENNE et POZERSKI expliquaient le fait par la présence dans la muqueuse en même temps que d'une sécrétine préformée d'une substance empêchante ayant les caractères d'une diastase, substance dont l'action pourrait être inhibée par la chaleur, les acides ou les solutions salines très concentrées. A la vérité, la préparation de sécrétine nécessitant l'existence d'une ébullition, on pouvait se demander si la coagulation qui se forme au moment de l'ébullition n'est pas capable d'entraîner pour une part la sécrétine présente. Dans un chapitre précédent, nous avons montré qu'il en est certainement ainsi et que chaque fois qu'on crée un coagulum au sein d'une solution de sécrétine on diminue par là même son pouvoir. Toutefois, cette action est insuffisante pour expliquer la diminution progressive considérable observée dans le cas où on fait agir du pancréas ou de la muqueuse intestinale broyés. Force est donc d'attribuer à quelque autre cause et particulièrement à l'action des ferments contenus dans ces tissus la disparition de la sécrétine.

1° *Suc gastrique*. — BAYLISS et STARLING ont indiqué que le suc gastrique de chien diminuait l'action sécrétoire des macérations duodéno-jéjunales sans toutefois la supprimer. Nous avons repris l'étude de ce fait en employant soit des solutions de pepsine obtenues en dissolvant de la « pepsine BILLAULT 300 »

Tableau XXV

Nature des mélanges	Quantité de suc sécrété après une durée de contact à 40° de :				
	Immédiat	5 minutes	45 minutes	30 minutes	1 heure
45 sécrétine + 5HCl N/10	2,0	»	»	»	»
45 — + 5 pepsine de HCl N/10	0,23	»	»	»	»
45 — — — — —	»	»	»	»	0,0
45 — + 5HCl N/10.	4,0	»	»	»	»
45 sécrétine + HCl N/10.	8,8	»	»	»	»
45 — + pepsine de HCl N/10 bouillie.	8,2	»	»	»	»
45 — — — — —	3,0	4,8	4,4	4,0	»
45 — + HCl N/10.	3,0	»	»	»	»
45 sécrétine + HCl N/10.	4,8	»	»	»	»
45 — + pepsine de HCl N/10 bouillie.	4,7	»	»	»	»
45 — — — — —	3,2	4,6	4,2	4,8	0,6
45 — + HCl N/10	3,3	»	»	»	»

(cette pepsine est obtenue en desséchant à 40° un liquide de macération dans HCl dilué d'estomac de porc), soit du suc gastrique de chien (1). Avant d'injecter, les mélanges de suc et de sécrétine ont toujours été neutralisés et bouillis, de même les mélanges témoins de sécrétine et de suc bouilli ont été neutralisés.

On voit donc que le suc gastrique artificiel de porc et le suc naturel de chien détruisent la sécrétine et on remarquera que cette destruction est très rapide puisque dans toutes les expériences on observe un affaiblissement considérable immédiatement après le mélange.

2° *Suc pancréatique*. — D'après BAYLISS et STARLING, le suc pancréatique kinasé détruirait la sécrétine. Nous avons repris des expériences sur ce sujet en comparant l'action du suc doit seul, soit additionné de kinase ; le suc utilisé est du suc de chien obtenu par fistule temporaire après injection de sécrétine.

On voit que le suc pancréatique détruit la sécrétine et son action est très intense. Comme dans le cas du suc gastrique, cette destruction si rapide peut appeler l'attention sur le fait de savoir s'il s'agit bien d'une action de ferment. C'est pour résoudre cette question que nous avons fait des expériences prolongées et en diluant considérablement le suc (exp. 4 et 5 du tableau XXVI). Dans ces conditions, si, l'on fait la courbe du phénomène, on voit qu'il s'agit d'une destruction progressive, rapide au début, puis plus lente ensuite, somme toute d'une courbe typique d'action diastasique.

D'autre part, on peut constater d'après les chiffres du tableau XXVII, que le suc agit, qu'il soit ou non kinasé ; toutefois lorsqu'il est kinasé, son action est beaucoup plus rapide. Ces faits ne permettaient pas de conclusions relativement à l'importante question suivante. Pour que la destruction de la sécrétine s'effectue, faut-il que le suc pancréatique possède une activité tryptique ou bien, au contraire, peut-il agir par

(1) Il s'agit de suc de fistule permanente que nous devons à l'amabilité de notre ami A. FROUIN.

Tableau XXVI

Nature des mélanges	Quantité de suc sécrété après un contact à 37° de :					
	Immédiat	5 minutes	10 minutes	15 minutes	30 minutes	60 minutes
15 sécrétine + 5 eau.	7,8	»	»	»	»	»
15 — + 5 suc bouilli	7,4	»	»	»	»	»
15 — + 5 suc frais	2,0	0,9	»	0,4	»	»
15 — + 5 eau.	7,0	»	»	»	»	»
15 sécrétine + 5 eau	6,9	»	»	»	»	»
15 — + 5 suc.	2,5	1,9	»	0,8	»	»
15 — + 5 eau.	5,5	»	»	»	»	»
15 sécrétine + 2 eau.	5,0	»	»	»	»	»
15 — + 2 suc bouilli.	4,6	»	»	»	»	»
15 — + 2 suc frais	3,2	1,6	4,4	4,2	4,0	0,8
15 — + 2 eau.	4,5	»	»	»	»	»
30 sécrétine + 1 eau.	6,2	»	»	6,0	5,3	»
30 — + 1 suc.	4,5	»	»	2,1	0,8	»
30 sécrétine + 1/2 eau.	6,2	»	»	5,1	5,0	»
30 — + 1/2 suc.	4,5	»	»	3,2	1,8	»

Tableau XXVII

Nature des mélanges	Quantité de suc sécrété après une durée de contact de :							
	0	1/4 h.	1/2 h.	3/4 h.	1 h.	1 h. 1/2	2 h.	2 h. 3/4
15 sécrétine + 2 eau.	3,7	»	»	»	»	3,6	»	»
15 — + 2 suc bouilli.	2,6	»	»	»	»	3,4	»	»
15 — + 2 suc frais	3,1	»	»	»	»	4,2	»	»
15 — + 2 suc + 1/2 kinase	2,0	»	»	»	»	0,0	»	»
15 — + 2 eau + 1/2 kinase	3,3	»	»	»	»	3,2	»	»
18 sécrétine + 2 eau.	4,8	»	»	»	»	3,3	»	»
18 — + 2 suc bouilli.	5,0	»	»	»	»	2,8	»	»
18 — + 2 suc frais	4,6	»	»	»	»	0,2	»	»
18 — + 2 suc + 1/2 kinase.	3,0	»	»	»	»	0,0	»	»
18 — + 2 eau + 1/2 kinase.	4,5	»	»	»	»	3,2	»	»
20 sécrétine + 2 eau.	20,0	»	23,0	»	»	»	22,0	46,7
20 — + 2 suc.	20,5	»	24,5	»	»	»	48,5	46,9
20 — + 2 suc + 0,25 kinase.	21,0	»	49,0	»	»	»	3,8	4,9
20 — + 2 eau + 0,25 kinase.	20,0	»	21,0	»	»	»	47,1	»
20 sécrétine + 4 eau.	3,7	3,7	»	»	3,2	»	3,3	»
20 — + 1 suc.	3,7	2,9	»	»	2,5	»	2,6	»
20 — + 1 suc + 0,1 kinase.	2,6	2,2	»	»	2,2	»	2,0	»
20 — + 1 eau + 0,1 kinase.	3,2	3,0	»	»	3,0	»	2,1	»
20 sécrétine + 4 eau.	8,2	8,3	»	7,2	»	»	6,8	»
20 — + 1 suc.	8,1	8,3	»	6,5	»	»	6,3	»
20 — + 1 suc + 0,4 kinase.	8,3	7,8	»	6,9	»	»	6,0	»
20 — + 1 eau + 0,1 kinase.	9,3	7,5	»	6,6	»	»	6,5	»

l'érepsine qu'il possède avant toute addition de kinase. En effet, la macération dite « sécrétine » possède toujours, comme nous nous en sommes assuré par de nombreux contrôles, une légère action kinasique ; on sait, en effet, que les macérations d'intestin ne perdent pas cette propriété par l'ébullition (LARGUIER DES BANCELS) (1). Dans ces conditions, nous nous trouvons toujours en présence d'un suc possédant une trypsine active.

Pour résoudre le problème et savoir si l'érepsine du suc pouvait à elle seule agir sur la sécrétine, il fallait avoir un suc inactivable ; les recherches de SCHAEFFER et TERROINE (2) nous en apportent les moyens. Il suffit, en effet, comme ces auteurs l'ont montré, de dialyser ce suc contre l'eau distillées pour lui faire perdre toute possibilité d'acquérir par addition ultérieure de kinase tout pouvoir tryptique. Par contre, ce suc ainsi dialysé conserve ses propriétés éreptiques, il agit sur toutes les substances qu'attaque le suc naturel, et son action n'est plus renforcée par addition de kinase. L'expérience résumée dans le tableau XXVII montre que ce suc détruit la sécrétine et que l'addition de kinase n'active pas cette destruction. L'érepsine seule du suc pancréatique suffit donc pour déterminer la destruction de la sécrétine.

3° *Suc intestinal*. — Les expériences ont été faites exactement comme les précédentes, à l'aide d'un suc de chien recueilli au moyen d'une fistule permanente et que M. FROUIN a bien voulu nous donner. Ce suc est employé tel quel sans avoir été ni filtré, ni centrifugé.

On voit donc très nettement que le suc intestinal détruit la sécrétine comme le suc gastrique et le suc pancréatique, qu'il s'agit là d'une action continue, progressive, rapide, puis plus lente, ayant donc les caractères d'une action de ferment.

(1) *C. R. Soc. de Biologie*, vol. LIV, p. 637, 1902.

(2) *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, tome XI, pp. 883-890 et 905-919, 1910.

Tableau XXVIII

Nature des produits injectés	Quantité de suc écoulé après un contact de :			
	Immédiate- ment	30 minutes	1 h. 1/2	2 h. 1/4
24 sécrétine + 1 eau..... ..	10,6	11,5	12,1	13,8
24 sécrétine + 1 suc dialysé . .	9,4	3,8	2,5	1,6
24 sécrétine + 1 suc dialysé ki- nasé	9,3	3,5	1,9	1,2
24 sécrétine + 1 eau + kinase.	11,5	12,0	14,0	11,5

Ces expériences permettent de répondre à la question que nous nous sommes posée en ce qui concerne l'affaiblissement du pouvoir sécrétoire des macérations de muqueuse intestinale. Les expériences de DELEZENNE et POZERSKI entraînaient vers l'idée que cet affaiblissement était dû à un ferment présent dans la macération ; d'autre part, nous venons de voir que le suc gastrique, le suc pancréatique et le suc intestinal détruisent tous les trois la sécrétine, il est naturel de penser que cette action est due dans les trois cas à des ferments agissant sur une même catégorie de corps ; tous trois contiennent, en effet, des ferments protéolytiques ; dès lors on est conduits à penser que c'est à un ferment de ce genre, l'érepsine, qu'est due la disparition progressive de la sécrétine dans les macérations de muqueuse. S'il en est bien ainsi, cette disparition qui se produit en milieu neutre ne doit pas se produire quand on change la réaction : l'érepsine n'agissant pas en milieu fortement acide. On peut d'ailleurs s'assurer que l'action destructive du suc intestinal est inhibé si on acidifie la sécrétine (Tableau XXIX).

Tableau XXIX

Nature des mélanges	Quantité de suc écoulée après un contact de :					
	Immédiat	5 minutes	10 minutes	15 minutes	30 minutes	1 heure
25 sécrétine + 2 eau	4,2	»	»	»	4,5	»
25 — + 2 suc	2,7	»	»	»	1,7	»
20 sécrétine + 1 eau	2,2	2,5	»	»	»	»
20 — + 1 suc	2,5	0,9	»	»	»	»
40 sécrétine + 2 eau	7,1	»	7,0	»	5,5	»
40 — + 2 suc	4,5	»	4,7	»	3,4	»
25 sécrétine + 2 eau	6,7	»	»	6,5	6,7	8,0
25 — + 2 suc	5,6	»	»	2,7	4,9	0,4

Tableau XXX

Nature des mélanges laissés en contact 15 heures	Exp. I	Exp. II	Exp. III
75 sécrétine + 4 suc + 1 eau. . . .	1,8	1,6	2,5
75 sécrétine + 4 suc + 1 HCl du com- merce	9,8	10,2	10,4

Il est donc naturel de penser que c'est l'érepsine qui dans les macérations neutres détruit la sécrétine; quand on fait bouillir immédiatement la muqueuse avec un agent extracteur l'action du ferment n'a pas le temps de s'exercer et c'est pour cette raison que nous avons pu mettre en évidence le rôle d'un

Tableau XXXI

Nature des produits injectés	Quantité de suc écoulé après un contact des mélanges de	
	immédiat	5 minutes à 80°
15 sécrétine + 5 eau	2,15	2,10
15 sécrétine + 5 papaine bouillie . .	2,0	3,8
15 sécrétine + 5 papaine fraîche. . .	0,25	0,15
15 sécrétine + 5 eau	2,15	»
15 sécrétine + 5 eau	6,2	6,0
15 sécrétine + 5 papaine bouillie. . .	6,3	5,5
15 sécrétine + 5 papaine fraîche. . .	4,7	0,0
15 sécrétine + 5 eau	6,0	»

certain nombre de ces agents, rôle qui avait échappé aux auteurs ayant fait des macérations prolongées (1).

Il était naturel, à la suite de ces expériences, montrant d'une part la destruction par les agents chimiques hydrolysants et d'autre part par les sucs digestifs protéolytiques, de rechercher l'action d'un autre ferment protéolytique, la papaïne. Nous avons employé de la papaïne MERCK ; nos expériences ont été conduites comme les expériences précédentes.

On voit que la papaïne, elle aussi, détruit la sécrétine. Tous les ferments protéolytiques que nous avons essayés ont donc la même action.

CONCLUSIONS

1° La sécrétine filtre à travers les parois de terre poreuse et les membranes de collodion. Elle n'est que peu détruite par cette filtration ;

2° Elle est progressivement détruite par l'action prolongée de la chaleur à haute température ;

3° Elle est détruite par l'action des acides à chaud et plus énergiquement encore par l'action des bases à chaud et même à la température ordinaire ;

4° Elle est très rapidement détruite par le suc gastrique et par le suc pancréatique ; l'action de ces sucs est progressive, forte au début, puis de plus en plus faible. Les sucs bouillis sont sans action ;

5° Elle est détruite par le suc intestinal en milieu neutre. Cette destruction ne se produit pas si le milieu est acidifié ou si le suc est bouilli ;

6° La papaïne détruit très rapidement la sécrétine ;

7° L'action des divers agents protéolytiques conduit à penser

(1) C'est aussi à l'action diastasique que doit être rapporté le faible pouvoir sécrétoire des sucs de sudation chloroformique et des macérations glycérinées. En effet, dans ces dernières les ferments passent et peuvent agir ; le chloroforme ralentit l'action sans la supprimer.

qu'il faut rapporter à la présence de l'érepsine la destruction continue de sécrétine que l'on observe dans les macérations neutres des muqueuses intestinales.

Ces faits mènent à orienter les recherches sur la chimie de la sécrétine vers des substances détruites par l'hydrolyse ou par les ferments des protéiques.

MODE D'ACTION DE LA SÉCRÉTINE

La propriété de la sécrétine est de provoquer la sécrétion pancréatique. On savait, par les recherches antérieures, que l'introduction d'acide dans le duodénum provoque cette sécrétion et qu'elle la provoque alors même que toute connexion nerveuse est supprimée entre l'intestin et le pancréas. La découverte de la sécrétine rend compte de ce phénomène comme l'ont montré BAYLIS et STARLING. L'action de cette substance peut être considérée comme fournissant le premier exemple bien déterminé d'un réflexe humoral. En effet, l'acide introduit dans l'intestin détermine le passage de la sécrétine dans le sang, sécrétine qui va exciter le pancréas. Dans l'action directe de la sécrétine sur le pancréas y a-t-il lieu de faire intervenir un mécanisme nerveux local ? Toutes les expériences montrent le contraire ; FLEIG (1) a montré, en effet, que la sécrétine agit encore sur le pancréas lorsqu'on a complètement énérvé celui-ci, et tout récemment HUSTIN (2) en faisant circuler de la sécrétine dans un pancréas séparé de l'animal et maintenu dans de la parafine à quarante degrés a pu obtenir une sécrétion pancréatique très nette. On peut donc considérer comme établi le fait que la sécrétine agit directement sur les cellules glandulaires. Par quel mécanisme se produit cette action ? C'est ce que nous avons à examiner. A la vérité, nous ignorons par quel processus intime les alcaloïdes agissent sur les cellules. Il s'agit là certainement d'un processus complexe

(1) *Archives générales de médecine*, vol. LXXX, pp. 1473-1494, 1903.

(2) *Annales et Bulletin de la Soc. royale des Sciences médicales de Bruxelles*. 70^e année, n° 3, p. 179, 1912.

et dans chaque cas se posent toute une série de questions : la première est de savoir comment il se fait qu'un excitant agit sur tel tissu glandulaire et non sur tel autre ; la seconde, de savoir si cet excitant se combine avec des éléments contenus dans le tissu pour former le suc sécrété par la glande ; la troisième est de déterminer quel est le mécanisme intime de la formation des sucs sécrétés. Si la troisième question est actuellement hors de notre portée, il n'en est pas de même des deux autres.

La première est actuellement mise à l'étude par un certain nombre de physiologistes et ainsi posée : Comment un liquide excito-sécrétoire circulant dans l'organisme agit-il sur tel tissu glandulaire à l'exclusion de tous les autres ? Si l'on pouvait saisir le mécanisme de cette discrimination, on déterminerait du même coup la raison de la spécificité des excitants. Ce problème n'est d'ailleurs qu'une partie d'un problème plus général, dont un autre des points particuliers est celui de la fixation spécifique des anticorps, c'est celui de savoir comment une substance chimique peut se fixer en un point déterminé de l'organisme. C'est à l'occasion de la question de la fixation des anticorps, qu'EHRLICH a émis sa théorie générale, dite « théorie des récepteurs ». Cet auteur suppose que dans chaque cellule il existe des substances ou des combinaisons de substances ayant une constitution telle qu'elles possèdent un groupe haptophore ou récepteur qui leur permet d'entrer en combinaison avec une substance déterminée et celle-là seulement. Cette théorie soulève d'ailleurs une discussion importante, à savoir si ces groupes agissent par leurs affinités chimiques, par leurs chaînes latérales comme le veut EHRLICH, ou par leurs affinités physiques ou physico-chimiques. Sans entrer dans cette discussion, il est légitime de rechercher si cette théorie s'applique aussi à d'autres actions physiologiques que celle de l'immunité. C'est ainsi que LANGLEY et ses élèves ont étudié à ce point de vue l'action des poisons sur les muscles et les nerfs.

On peut de la même manière étudier l'action des excitants des glandes sur les cellules de ces organes. Dans le cas qui nous occupe, pancréas, puisque nous avons en main un exci-

tant chimique spécifique, la sécrétine, il est naturel de rechercher si, lorsqu'elle circule dans le sang, elle se fixe spécifiquement sur le pancréas par le mécanisme imaginé par EHRLICH, en d'autres termes s'il existe dans le pancréas des récepteurs spécifiques pour la sécrétine. Cette première question a été examinée par DIXON et HAMILL (1), et ils ont conclu à l'existence d'une fixation spécifique.

A la seconde question posée, qui est de savoir si le suc pancréatique résulte de la combinaison de la sécrétine avec un récepteur spécifique du pancréas, DIXON et HAMILL répondent aussi positivement.

L'examen de leur travail ne nous a pas permis d'accepter leurs conclusions, et nous avons cru devoir reprendre la question.

A. — Fixation spécifique

DIXON et HAMILL pensent que la sécrétine se fixe spécifiquement sur le pancréas, ils en donnent la preuve suivante : lorsqu'on met en contact la sécrétine avec du tissu pancréatique broyé et qu'après un temps de contact très court on fait bouillir le mélange et qu'on injecte le filtrat, on constate que ce filtrat n'a plus aucun pouvoir excito-sécrétoire. Ils en concluent que la sécrétine a disparu, qu'elle a donc été irréversiblement fixée par le pancréas. Nous avons tout d'abord essayé de vérifier le fait initial indiqué par DIXON et HAMILL.

TECHNIQUE

La sécrétine a été préparée d'après les indications de BAYLISS et STARLING. Après lavage de la muqueuse intestinale de chien est finement hachée et mise à digérer à la glacière pendant 24 heures avec son poids d'acide chlorhydrique N/7,5. Au bout

(1) *Journal of Physiology*, vol. XXXVIII, pp. 314-337, 1909.

de ce temps, la macération est neutralisée, bouillie et filtrée.

Pour préparer les émulsions de tissus, on a prélevé le pancréas de chien à jeun tué par saignée et dans quelques cas préalablement lavés. Le pancréas broyé à l'aide de l'appareil Latapie est additionné d'un poids égal de chlorure de sodium N/7,5. On fait ensuite des mélanges en proportions variables de sécrétine et d'émulsion de tissu. On laisse ces mélanges au repos, soit à la température ordinaire, soit à 40° pendant des temps variables puis on les porte à l'ébullition, on filtre et on compare l'activité sécrétoire du filtrat obtenu avec celle de la sécrétine initiale, diluée avec une quantité de chlorure de sodium N/7,5, égale à la quantité d'émulsion employée. Les injections ont toujours été de 20 centimètres cubes.

Pour comparer le pouvoir excito-sécrétoire des liquides ainsi obtenus, on les injecte dans la veine saphène d'un chien. Si, ainsi que nous l'avons fait, on recueille dans une éprouvette graduée les quantités de suc s'écoulant par le canal à la suite de l'injection intraveineuse des liquides étudiés en ayant soin toutefois d'attendre toujours que la sécrétion ainsi provoquée s'arrête totalement, on aura une mesure de l'activité sécrétoire des liquides injectés.

Lorsqu'on fait de telles expériences, il faut prendre une précaution essentielle sur la nécessité de laquelle on ne saurait trop insister et qui paraît avoir été négligée par DIXON et HAMILL. Elle consiste à multiplier, au cours de l'expérience, les témoins, à savoir les injections faites avec la sécrétine normale, et à faire pour la comparaison des différents liquides injectés des expériences dans lesquelles l'ordre d'injection varie. En effet, au cours des sécrétions prolongées, provoquées uniquement par l'injection de sécrétine, il se produit, sous l'influence de facteurs mal déterminés (proximité du choc opératoire, état de l'anesthésie, température de l'animal, etc.) des modifications importantes dans le cours de la sécrétion. Deux injections identiques de sécrétine peuvent à des moments différents donner des résultats différents. On comprendra donc pourquoi nous avons multiplié les injections de sécrétine seule servant

de témoin au cours des expériences dont on trouvera ci-dessous les résultats.

EXPÉRIENCE I

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	4,4
Sécrétine + pancréas (contact 5 minutes).	1,3
Sécrétine	3,5
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes).	1,9
Sécrétine	3,8
Sécrétine + pancréas (contact : 30 minutes).	0,3
Sécrétine	1,8
Sécrétine + pancréas (contact : 30 minutes).	0,2

EXPÉRIENCE II

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	3,3
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes).	1,5
Sécrétine	4,8
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes).	2,6
Sécrétine	5 »
Sécrétine + pancréas (contact : 30 minutes).	1,6

EXPÉRIENCE III

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	3,3
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes).	1,5
Sécrétine	3 »
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes).	0,9
Sécrétine	1,9
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes).	0,6

EXPÉRIENCE IV

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c. c.
Sécrétine	1,3
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes). . .	0,8
Arrêt de la sécrétion.	
Sécrétine	2,1
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes). . .	1,6

EXPÉRIENCE V

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c. c.
Sécrétine	1,8
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes). . .	0,9
Sécrétine	1,6
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes) . . .	0,4
Sécrétine	1,6
Sécrétine + pancréas (contact : 30 minutes). . .	0,5

EXPÉRIENCE VI

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c. c.
Sécrétine	1,8
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes). . .	0,3
Sécrétine	1,9
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes) . . .	0,7

EXPÉRIENCE VII

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c. c.
Sécrétine	2,6
Sécrétine + pancréas (contact : 5 minutes) . . .	0,9
Sécrétine + pancréas (contact : 90 minutes). . .	0,8
Sécrétine	1,3

Les expériences ci-dessus confirment donc les résultats de DIXON et HAMILL : le mélange de tissu pancréatique et de sécrétine après ébullition et filtration ne possède plus qu'un pouvoir excito-sécréteur très faible.

B. *Fixation de la sécrétine par des tissus autres que le pancréas.* — Mais l'intérêt de la question est loin de résider tout entier sur l'exactitude de ce fait, il porte avant tout sur le point de savoir si la fixation de la sécrétine se fait par le tissu pancréatique et par lui seulement, ou si d'autres tissus possèdent un pouvoir analogue. DIXON et HAMILL trouvent eux-mêmes que le tissu hépatique et le tissu de la glande sous-maxillaire sont capables de fixer la sécrétine, mais le pouvoir fixateur de ces tissus étant, d'après eux, hors de proportion avec celui que possède le pancréas, ils n'en attribuent pas moins un rôle spécifique au pancréas. D'autre part, dans un travail antérieur, DELEZENNE et POZERSKI avaient montré que l'émulsion de muqueuse intestinale possède également la propriété de détruire la sécrétine. Les expériences de comparaison faites sur des tissus variés de l'organisme, en suivant la même technique que pour le pancréas, étaient nécessaires. On trouvera ci-contre les résultats qu'elles nous ont donnés.

EXPÉRIENCE I

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	2,6
Sécrétine + foie (contact : 5 minutes).	1,3
Sécrétine	2,4
Sécrétine + foie (contact : 30 minutes)	0,2
Sécrétine	2,3
Sécrétine + glande salivaire (contact : 5 minutes)	1,9
Sécrétine	2,4

EXPÉRIENCE II

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	1,8
Sécrétine + foie (contact : 5 minutes).	0,2
Sécrétine	1,9
Sécrétine + muscle (contact : 5 minutes).	0,5
Sécrétine	1,5
Sécrétine + rein (contact : 5 minutes).	0,5

EXPÉRIENCE III

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	3,8
Sécrétine + foie (contact : 10 minutes)	1 »
Sécrétine	2,3
Sécrétine + muscle (contact : 25 minutes)	0,8
Arrêt de la sécrétion.	
Sécrétine	3 »
Sécrétine + rate (contact : 5 minutes).	1,5
Sécrétine	1,9

EXPÉRIENCE IV

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	2,6
Sécrétine + foie (contact : 1 minute)	0,8
Sécrétine	1,7
Sécrétine + foie (contact : 90 minutes)	0,6
Sécrétine	1,3
Sécrétine + muscle (contact : 90 minutes)	0,6

EXPÉRIENCE V

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	1,4
Sécrétine + intestin (contact : 5 minutes).	0,7
Sécrétine	1,2

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
Sécrétine + foie.	c.c. 0,6
Sécrétine	1,6
Sécrétine + rein	1,3
Sécrétine	2,1

EXPÉRIENCE VI

Nature des substances injectées.	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
Sécrétine	c.c. 1,8
Sécrétine + foie (contact : 5 minutes)	0,3
Sécrétine	1,6
Sécrétine + intestin	1,1
Sécrétine + cerveau (contact : 5 minutes)	1,4
Sécrétine + rein (contact : 5 minutes).	0,9
Sécrétine	1,5

Nous voyons donc que tous les tissus de l'organisme possèdent à un degré plus ou moins élevé la propriété, dans les conditions d'expériences ci-dessus décrites, de détruire la sécrétine. C'est le foie qui, après le pancréas, semble se montrer le plus actif dans ce rôle.

Si le foie avait été le seul organe, à côté du pancréas, susceptible de fixer d'une manière importante la sécrétine, les conclusions de DIXON et HAMILL, loin d'être amoindries de ce fait, en auraient été renforcées.

En effet, PORTIER et HENRI (1) puis BAYLISS et STARLING ont montré que le pouvoir sécréteur de la sécrétine n'est pas rigoureusement spécifique et qu'il s'exerce également d'une manière appréciable sur la sécrétion biliaire. On aurait donc pu en conclure qu'il existait un même récepteur, un même fixateur pour les deux glandes. Mais il n'en est pas ainsi, comme le montrent les expériences de DELEZENNE et POZERSKI sur l'intestin et les nôtres.

(1) *C. R. Soc. de Biologie*, tome LIV, p. 620, 1902.

Dans ces conditions, il y a lieu de se demander si dans le dispositif général par lequel DIXON et HAMILL ont entendu prouver la présence de récepteurs spécifiques dans le tissu pancréatique, il n'existe pas un certain nombre de causes d'erreurs. Pour notre part, nous en apercevons deux au moins : la première tient à la nécessité d'une ébullition des mélanges de sécrétine et de tissu. Au cours de cette ébullition se produisent en effet de gros coagulums ; la seconde tient à la possibilité de la destruction de la sécrétine par les ferments des tissus.

a) *Fixation de la sécrétine par les coagulums.* — La généralité de l'action fixatrice vis-à-vis de la sécrétine des extraits de tissu après contact plus ou moins prolongé, ébullition et filtration, nous a amené à penser qu'il s'agissait là pour une part d'un phénomène physico-chimique banal, d'un simple phénomène d'entraînement comme il s'en produit toujours au sein d'une suspension et d'une solution colloïdale, lorsqu'on détermine la formation d'un précipité ou d'une coagulation. Afin de vérifier si une telle hypothèse pouvait expliquer sinon en totalité tout au moins pour une part importante la fixation de la sécrétine par les tissus nous avons fait, en suivant la même technique que précédemment, une nouvelle série d'expériences.

A de la sécrétine, nous avons ajouté dans certains cas du sérum sanguin ou de l'albumine d'œuf et nous avons filtré le tout après ébullition et dans d'autres nous avons dilué la sécrétine avec du lait puis filtré après précipitation par l'acide acétique. Comme précédemment des témoins ont été faits avec une dilution équivalente de sécrétine.

EXPÉRIENCE I.

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	2,4
Sécrétine + albumine œuf 1/6 (contact : 5 minutes).	1,5
Sécrétine	2,5
Sécrétine + sérum (contact : 10 minutes).	2 »

EXPÉRIENCE II

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	2,1
Sécrétine + sérum (contact : 5 minutes)	1,7
Sécrétine	2,9
Sécrétine + lait	2,1
Sécrétine	2,7
Sécrétine + albumine-œuf 1/6 (contact : 5 minutes).	2 »

EXPÉRIENCE III

Nature des substances injectées	Quantité de suc sécrété en 10 minutes
	c.c.
Sécrétine	1,5
Sécrétine + sérum (contact : 5 minutes)	0,5
Sécrétine	1,6
Sécrétine + lait.	0,1

Que conclure de ces différents résultats? Il n'est pas niable qu'un coagulum créé au sein d'un mélange contenant de la sécrétine diminue d'une manière très appréciable le pouvoir excito-sécréteur de ce mélange et c'est là un facteur que DIXON et HAMILL ont négligé de faire entrer en ligne de compte.

b) *Destruction par les ferments.* — Cet affaiblissement par entraînement n'est certainement pas suffisant pour expliquer en totalité le phénomène étudié, notamment dans le cas de la destruction rapide par le pancréas. Le fait sur lequel nous allons attirer l'attention nous paraît plus important. Rappelons tout d'abord que dans le chapitre précédent nous avons montré que les sucs digestifs — suc gastrique, suc pancréatique, suc intestinal — détruisent la sécrétine très rapidement, presque instantanément dans le cas du suc pancréatique. Nous avons indiqué que la muqueuse intestinale donne des macérations dans lesquelles la sécrétine se détruit peu à peu et que cette destruction est due à l'érepsine que contient cette muqueuse. Il y a lieu de croire qu'il existe dans tous les tissus des ferments des-

tructeurs du même ordre, ferments plus actifs dans le pancréas, dans l'intestin et dans le foie, moins actifs dans les autres tissus. Au surplus, des expériences directes peuvent nous le montrer si on met en contact de la sécrétine non plus avec des tissus broyés mais avec des liquides de macération de ces tissus dans l'eau salée, débarrassés des cellules par centrifugation préalable et si on injecte les mélanges sans ébullition on constate que leur activité sécrétoire a considérablement diminué.

Chien 14 kilos. — Morphine, chloroforme, fistule temporaire, injection dans la saphène des mélanges suivants après 30 minutes de contact, au thermostat à 38° :

			Suc écoulé en centimètres cubes pendant 20 minutes
5	Sécrétine	+ 5 NaCl 9 p. 1.000 . . .	6,4
5	—	+ 5 extr. pancr.	2,8
5	—	+ 5 extr. rein	3,9
5	—	+ 5 extr. foie	4,8
5	—	+ 5 extr. cerveau.	6,9
5	—	+ 5 NaCl 9 p. 1.000. . . .	6,8

Chien 16 kilos. — Morphine, chloroforme, fistule temporaire, injection dans la saphène des mélanges suivants après 30 minutes de séjour, au thermostat à 38° :

			Suc récolté en centimètres cubes pendant 20 minutes
5	Sécrétine	+ 5 NaCl 9 p. 1.000. . . .	8,7
5	—	+ 5 extr. pancréas	0,6
5	—	+ 5 extr. foie	0,2
5	—	+ 5 extr. rate	2,1
5	—	+ 5 extr. cerveau.	3,7
5	—	+ 5 NaCl 9 p. 1.000. . . .	8,9

Le phénomène signalé par DIXON et HAMILL peut donc s'expliquer par deux raisons : d'une part, lorsqu'on fait bouillir la

sécrétine avec un tissu quelconque le coagulum produit en retient une partie ; d'autre part, pour les tissus particulièrement actifs il y a lieu de penser que la disparition observée est due à la destruction de la sécrétine par les ferments.

La preuve de l'existence des récepteurs apportés par DIXON et HAMILL nous paraît donc inopérante.

B. — Combinaisons de la sécrétine avec les éléments des cellules pancréatiques pour la formation du suc

Pour prouver l'existence d'une telle combinaison, DIXON et HAMILL montrent que les mélanges de sécrétine et de pancréas possèdent des activités diastasiques beaucoup plus intenses que le tissu pancréatique lui-même.

Pour vérifier la deuxième catégorie de preuves apportées par DIXON et HAMILL en faveur de leur hypothèse, il fallait étudier par des méthodes quantitatives aussi exactes que possible, non seulement l'action de la sécrétine sur les propriétés diastasiques du tissu pancréatique, mais aussi son action sur le suc lui-même.

Les solutions de sécrétine peuvent en effet exercer des effets, soit accélérateurs, soit inhibiteurs sur différentes actions diastasiques sans qu'on en puisse conclure qu'il s'agit dans le cas du tissu pancréatique d'une combinaison de la sécrétine avec un récepteur, combinaison donnant naissance aux ferments.

Les solutions de sécrétine contiennent une grande quantité de substances — albumoses, peptones, acides aminés, savons, etc. — qui toutes peuvent influer sur la vitesse de certaines actions diastasiques. On sait, par exemple, d'après les recherches d'EFFRONT, que les acides aminés accélèrent la saccharification diastasique de l'amidon.

A. *Action sur les ferments du tissu pancréatique.* — Pour étudier ces ferments, nous avons préparé des macérations de tissu pancréatique, soit dans l'eau distillée dans le cas de l'amy-

lase, soit dans le carbonate de soude à 2,5 p. 1.000 dans le cas de la lipase et de la trypsine.

a) *Amylase*. — Nous avons fait agir les macérations sur l'empois d'amidon à 2 p. 100, seules ou en présence de sécrétine. Après un séjour de deux heures au thermostat à 40°, on dose le sucre à l'aide de la méthode MOHR-BERTRAND après avoir déféqué les mélanges à l'aide de nitrate mercurique. On trouvera ci-dessous les résultats de nos expériences exprimés en milligrammes de glucose.

Mélanges en digestion	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV
	mgr.	mgr.	mgr.	mgr.
5 cc. extrait pancr. + 40 cc. amidon 2 0/0 + 1 cc. eau.	68,14	65,05	56,04	58,36
5 cc. extrait pancr. + 40 cc. amidon 2 0/0 + 1 cc. sécrétine . .	71,24	68,00	56,04	53,50

b) *Lipase*. — Les extraits ont été mis à agir seuls ou en présence de sécrétine, soit sur de l'huile d'olive, soit sur de la triacétine. Dans le cas de l'huile, la digestion a eu lieu à la température du laboratoire, le mélange étant soumis à une agitation constante. Dans le cas de la triacétine, la digestion s'est effectuée au thermostat à 40°. La mesure de la saponification a été faite par le dosage de l'acidité en présence d'un grand excès d'alcool à 95° à l'aide d'une solution titrée de soude en se servant de phénolphthaleïne comme indicateur. On trouvera ci-dessous nos résultats exprimés en centimètres cubes de solution N/10.

c) *Trypsine*. — Les extraits ont été mis à agir soit sur de la caséine, soit sur de la peptone. Dans une première catégorie d'expériences les extraits ont été employés tels quels; dans une seconde catégorie, leur activité a été renforcée par addition d'entérokinase (préparée d'après le procédé de V. HENRI et LARGUIER DES BANCELS). Dans tous les cas, la digestion s'est effec-

Mélanges en digestion	Exp. I	Exp. II
	cc.	cc.
5 cc. extrait pancréatique + 5 cc. huile + 5 cc. eau.	13,8	15,4
5 cc. extrait pancr. + 5 cc. huile + 5 cc. sécrétine.	14,0	17,8
5 cc. extrait pancr. + 0 cc. 5 triacétine + 5 cc. eau.	5,2	5,5
5 cc. extrait pancr. + 0 cc. 5 triacétine + 5 cc. sécr.	7,0	5,4

tuée au thermostat à 40° pendant 24 heures et sa valeur a été mesurée à l'aide de la méthode de SÖRENSEN. Les chiffres ci-dessous, qui représentent des centimètres cubes de NaOH N/5, donnent les résultats de cette troisième série d'expériences.

Nature des mélanges	Exp. I	Exp. II	Exp. III
	cc.	cc.	cc.
5 cc. extrait pancr. + 10 cc. caséine 6 0/0 + 1 cc. eau.	13,0	9,4	13,6
5 cc. extrait pancr. + 10 cc. caséine 6 0/0 + 1 sécrétine.	14,8	9,9	14,0
5 cc. extrait pancr. + 10 cc. peptone 10 0/0 + 1 cc. eau.	18,3	»	»
5 cc. extrait pancr. + 10 cc. peptone 10 0/0 + 1 cc. sécrétine	19,3	»	»
5 cc. extrait pancr. + 10 cc. caséine 6 0/0 + 1 cc. kin. + 1 cc. eau.	11,8	14,4	»
5 cc. extrait pancr. + 10 cc. caséine 6 0/0 + 1 cc. kin. + 1 cc. sécrétine	11,5	14,5	»
5 cc. extrait pancr. + 10 cc. peptone 10 0/0 + 1 cc. kin. + 1 cc. eau.	19,6	»	»
5 cc. extrait pancr. + 10 cc. peptone 10 0/0 + 1 cc. kin. + 1 cc. sécrétine	19,2	»	»

De ces faits, il ressort donc que ni le pouvoir protéolytique, ni le pouvoir lipolytique des macérations de pancréas ne sont

augmentés par l'addition de sécrétine. Pour ce qui est du pouvoir amylolytique, nous voyons qu'il est légèrement renforcé dans deux expériences sur quatre.

B) *Action sur les ferments du suc pancréatique.* — Nous avons fait à l'aide du suc pancréatique trois séries d'expériences parallèles aux séries précédemment faites à l'aide des macérations. La technique est rigoureusement identique.

a) *Amylase.* — Les chiffres représentent des milligrammes de glucose après une digestion de deux heures.

Nature des mélanges	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV
	mgr.	mgr.	mgr.	mgr.
5 cc. suc pancréatique + 10 cc. amidon 20/0 + 1 cc. eau	42,36	44,07	40,99	33,06
5 cc. suc pancréatique + 10 cc. amidon 20/0 + 1 cc. sécrétine	59,00	57,04	43,93	44,55

b) *Lipase.* — Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/20 ; la durée de la digestion est de six heures dans le cas de l'huile, de douze heures dans celui de la triacétine.

Nature des mélanges	Exp. I	Exp. II
	cc.	cc.
5 cc. suc pancréatique + 5 cc. huile + 5 cc. eau	47,0	16,0
5 cc. suc pancréatique + 5 cc. huile + 5 cc. sécrétine	70,5	39,2
5 cc. suc pancréatique + 0 cc., 5 triacétine + 5 cc. eau	4,9	3,7
5 cc. suc pancréatique + 0 cc., 5 triacétine + 5 cc. sécrétine	6,7	3,4

c) *Ferments protéolytiques.* — Comme on le verra ci-dessous, nous avons utilisé non seulement du suc kinasé, mais aussi du suc pur, ce qui nous a permis d'étudier l'action de la sécrétine

et sur le pouvoir tryptique et sur le pouvoir éreptique du suc. Les chiffres représentent des centimètres cubes de NaOH N/5, la durée de la digestion a été de dix heures.

Nature des mélanges	Exp. I	Exp. II	Exp. III
	cc.	cc.	cc.
5 cc. suc + 10 cc. caséine 60/0 + 1 cc. eau . . .	5,3	7,7	7,4
5 cc. suc + 10 cc. caséine 60/0 + 1 cc. sécrétine.	9,7	8,0	7,3
5 cc. suc + 10 cc. peptone 100/0 + 1 cc. eau . . .	10,9	»	»
5 cc. suc + 10 cc. peptone 100/0 + 1 cc. sécrétine.	12,2	»	»
5 cc. suc + 1 cc. kinase + 10 cc. caséine 60/0 + 1 cc. eau	9,4	9,4	9,5
5 cc. suc + 1 cc. kinase + 10 cc. caséine 60/0 + 1 cc. sécrétine.	10,4	8,9	8,3
5 cc. suc + 1 cc. kinase + 10 cc. peptone 100/0 + 1 cc. eau	15,8	»	»
5 cc. suc + 1 cc. kinase + 10 cc. peptone 100/0 + 1 cc. sécrétine.	14,1	»	»

Comme on peut le voir, la sécrétine ne modifie pas les ferments protéolytiques du suc pancréatique ; par contre, elle renforce très nettement les ferments amylolytique et lipolytique. Les résultats des expériences faites sur le pouvoir diastasique des émulsions de tissu pancréatique et leur comparaison avec ceux obtenus dans les expériences faites avec le tissu pancréatique montrent que lorsque la sécrétion renforce légèrement un pouvoir diastasique, ce renforcement est plus important dans le cas du suc que dans le cas du tissu. Ce fait va donc à l'encontre même de l'hypothèse de DIXON et HAMILL ; on ne saurait y trouver la preuve que la sécrétine agit sur le tissu pancréatique pour libérer les éléments constitutifs du suc.

CONCLUSIONS

Si nous examinons l'ensemble des questions posées au début de ce chapitre, nous voyons que les conclusions apportées en ce qui concerne le mode d'action de la sécrétine sur le pancréas ne peuvent pas être acceptées sans correction.

En effet,

A) En ce qui concerne l'existence des récepteurs spécifiques dans le pancréas on a cru en donner la preuve en montrant que du tissu pancréatique mis en contact avec une solution de sécrétine supprimait son action, or, nous avons vu que : 1° il est bien vrai qu'un tel mélange perd son pouvoir après contact de quelques instants, ébullition et filtration, mais que 2° ce phénomène n'est pas propre au tissu pancréatique, on l'observe avec plus ou moins d'intensité pour le foie, le rein, le muscle, etc. ; 3° cet affaiblissement est dû pour une part à la formation de coagulum au moment de l'ébullition, tout coagulum d'albuminoïdes entraînant une partie de la sécrétine ; 4° qu'une autre partie et la plus importante de l'action du tissu doit être rapportée à l'action des ferments qui détruisent la substance sécrétoire, action particulièrement énergique dans le cas du pancréas.

B) En ce qui concerne la propriété qu'aurait la sécrétine de se combiner avec les éléments glandulaires pour former du suc nous avons montré que : 1° l'addition de sécrétine à des macérations de pancréas ne modifie pas les propriétés lipolytiques et protéolytiques ; 2° qu'elle renforce légèrement la propriété amylolytique, mais que ce renforcement est plus intense encore si la sécrétine est ajoutée au suc lui-même.

Mais cette action est évidemment imputable aux éléments autres que la sécrétine contenue dans les macérations de muqueuse bouillie, par exemple les acides aminés. On sait, comme l'ont montré EFFROY (1) pour la diastase du malt,

(1) *C. R. Soc. de Biologie*, tome LVI, II, p. 234, 1904.

TERROINE et J. WEILL (1) pour l'amylase du suc pancréatique, que ces corps accélèrent considérablement les actions amylolytiques.

Il résulte donc de ces faits que le mécanisme intime de l'action de la sécrétine sur le pancréas demeure inconnu ; rien n'autorise actuellement à penser qu'il puisse s'expliquer par la fixation de la sécrétine sur des récepteurs spécifiques, ni que le suc pancréatique résulte de l'union de la sécrétine avec ces récepteurs.

(1) *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, tome XIV, 437-452, 1912.

CARACTÈRES DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE PROVOQUÉE PAR LES INJECTIONS DE LA SÉCRÉ- TINE.

Puisqu'il est avéré que le passage de sécrétine dans le torrent circulatoire détermine la sécrétion pancréatique et que la sécrétine préformée dans l'intestin est mise en liberté et passe dans le sang lorsqu'on introduit du chyme acide dans le duodénum, on doit se demander si le parallélisme entre ce qui se passe normalement au cours de la digestion et ce qui se passe lors des injections de sécrétine est complet. La question est donc de savoir si les caractères de la sécrétion provoquée par la sécrétine sont dans l'ensemble ceux observés au cours de la digestion.

Cette question se décompose en deux bien distinctes : l'une relative à l'écoulement du suc, l'autre aux caractères de ce suc.

A. Marche de la sécrétion pancréatique. — Presque tous les auteurs qui se sont occupés de la question sont d'accord sur le fait que la sécrétion pancréatique provoquée par la sécrétine est dans l'ensemble identique à celle qu'on observe physiologiquement, toutefois POPIELSKI puis LOMBROSO ont élevé des objections contre cette doctrine. Ils prétendent tout d'abord que, lorsqu'on répète les injections de sécrétine, le pancréas répond à ces excitations successives par des écoulements de moins en moins abondants de suc et que, par conséquent, on ne peut jamais obtenir même par administration de quantités répétées de sécrétine que des

quantités de suc relativement faibles. S'il en était vraiment ainsi, il serait impossible d'expliquer par le mécanisme humoral de BAYLISS et STARLING le flux considérable de suc observé au cours de la digestion. Remarquons tout de suite que ces auteurs sont actuellement seuls de leur avis et que l'opinion contraire est celle de la majorité des expérimentateurs (BAYLISS et STARLING, LAUNOY, ZUNTZ, MOREL et TERROINE). Cette différence peut d'ailleurs certainement s'expliquer en partie par la technique employée par POPIELEKI. Cet auteur, en effet, prépare le plus souvent sa solution excito-sécrétoire à l'aide de muqueuse rectale de bœuf, laquelle, comme on le sait, ne contient pas de sécrétine, mais de la vaso-dilatine.

Pour mettre définitivement hors de conteste ce point, nous avons fait des expériences dans lesquelles une même quantité de sécrétine est injectée à un animal pendant un temps très long, à des intervalles égaux. A chaque injection, la sécrétion obtenue est mesurée jusqu'au moment où l'action excito-sécrétoire est épuisée.

EXPÉRIENCE I. — *Chien 25 kg.*

Morphine, chloroforme. Injection de 20 cm³ toutes les dix minutes.

	Quantité en centimètres cubes de suc recueilli de :
11 h. à 11 h. 10	1,9
11 h. 10 à 11 h. 20	2,0
11 h. 20 à 11 h. 30	2,2
11 h. 30 à 11 h. 40	2,2
11 h. 40 à 11 h. 50	2,4
11 h. 50 à 12 h.	2,3
12 h. à 12 h. 10	2,3
12 h. 10 à 12 h. 20	2,3
12 h. 20 à 12 h. 30	2,3
Interruption de 12 h. 30 à 1 h. 30.	
1 h. 30 à 1 h. 40	2,4
1 h. 40 à 1 h. 50	3,2
1 h. 50 à 2 h.	3,0

	Quantité en centimètres cubes de suc recueilli de :
2 h. à 2 h. 10	3,0
2 h. 10 à 2 h. 20	3,0
2 h. 20 à 2 h. 30	3,2
2 h. 30 à 2 h. 40	3,3
2 h. 40 à 2 h. 50	3,4
2 h. 50 à 3 h	3,3
3 h. à 3 h. 10	3,3
3 h. 10 à 3 h. 20	3,6
3 h. 20 à 3 h. 30	3,8
3 h. 30 à 3 h. 40	3,8
3 h. 40 à 3 h. 50	3,8
3 h. 50 à 4 h	4,0

EXPÉRIENCE II. — *Chien 42 kg.*

Morphine, chloroforme. Injection de 20 cm³ de sécrétine toutes les vingt minutes.

11 h. 35 à 11 h. 55	18
11 h. 55 à 12 h. 15	14
12 h. 15 à 12 h. 35	14
Interruption de 12 h. 35 à 1 h. 30.	
1 h. 30 à 1 h. 50	13
1 h. 50 à 2 h. 10	13
2 h. 10 à 2 h. 30	13
2 h. 30 à 2 h. 50	18
2 h. 50 à 3 h. 10	18
3 h. 10 à 3 h. 30	18
3 h. 30 à 3 h. 50	20
3 h. 50 à 4 h. 10	20
4 h. 10 à 4 h. 30	21
4 h. 30 à 4 h. 50	27
Arrêt 10 minutes.	
5 h. à 5 h. 20	23
5 h. 20 à 5 h. 40	24
5 h. 40 à 6 h.	23

On voit donc que, bien loin de s'épuiser, le pancréas répond à des injections égales et successives par des écoulements

égaux et même progressivement de plus en plus grands. L'opinion de POPIELSKI et de LOMBROSO se trouve donc complètement infirmée.

De plus, si l'on examine quelles quantités de suc peuvent être sécrétées sous l'influence de la sécrétine en quelques heures on constate que ces quantités sont notables et sensiblement du même ordre de grandeur souvent plus élevées que celles qu'on peut observer au cours des processus digestifs. Voici quelques exemples parmi nos expériences :

Poids du chien	Nombre d'injections	Durée totale de la sécrétion	Quantité de suc en c.c.
25 kg.	20 c.c. toutes les 10'	6 h.	320
45 kg.	20 c.c. — 15'	11 h.	1.100
42 kg.	20 c.c. — 20'	8 h.	1.300
30 kg.	20 c.c. — 10'	8 h.	400
25 kg.	20 c.c. — 10'	7 h. 1/2	600

B. *Qualité du suc sécrété sous l'influence de la sécrétine.* — Le suc de sécrétine possède toutes les propriétés du suc physiologique. Il est alcalin et il possède un pouvoir amylolytique, lipolytique, éreptique et pas de pouvoir tryptique. Dans l'ensemble il y a identité parfaite entre ces deux sucs, mais il y a un point particulier sur lequel nous devons insister. Lorsque de grandes quantités de suc s'écoulent, on observe des variations de ses propriétés. Disons tout de suite que ces variations sont quantitatives et qu'on n'observe jamais de disparition de ferment, mais lorsqu'on provoque des sécrétions très abondantes on observe une légère diminution des différents ferments.

I. — *Variations de l'alcalinité.* — Le suc pancréatique est normalement alcalin et son alcalinité totale est voisine de celle d'une solution de soude N/8. Une diminution d'alcalinité au cours de la sécrétion déterminée par la sécrétine a été signalée pour la première fois par BERRY (1) ; des mesures données par

(1) *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, 26 février 1908.

MOREL et TERROINE (1) ont nettement mis en évidence cette diminution. Afin d'en déterminer la valeur d'une manière plus précise, nous avons fait de nombreux dosages d'alcalinité au cours des sécrétions prolongées. Les dosages ont été faits par excès, en faisant bouillir une quantité déterminée de suc avec de l'acide sulfurique N/10 et en dosant l'excès d'acide à l'aide de NaOH N/10 en présence de phénolphtaléine; on en trouvera ci-après les résultats exprimés en concentration en CO^3Na^2 .

	Expériences			
	I	II	III	IV
Début de la sécrétion.	$\frac{\text{N}}{7,9}$	$\frac{\text{N}}{9,6}$	$\frac{\text{N}}{7,1}$	$\frac{\text{N}}{9,0}$
Après 2 heures.	$\frac{\text{N}}{8}$	»	»	$\frac{\text{N}}{10,4}$
Après 3 heures.	$\frac{\text{N}}{8,6}$	»	$\frac{\text{N}}{9,7}$	$\frac{\text{N}}{12,8}$
Après 4 heures.	»	»	»	$\frac{\text{N}}{13}$
Après 6 heures.	$\frac{\text{N}}{9,7}$	$\frac{\text{N}}{12,8}$	$\frac{\text{N}}{11,5}$	$\frac{\text{N}}{13,6}$

Variations du pouvoir tryptique. — Tandis que pour STASSANO et BILLON (2) il y avait une diminution nette du pouvoir protéolytique dans la première heure qui suit la sécrétion, pour ZUNTZ (3), au contraire, ce pouvoir reste sensiblement constant au cours de sécrétions prolongées. Nous avons repris l'étude de cette question en faisant agir des échantillons de suc toujours additionnés d'une même quantité de kinase (préparée d'après les indications de LARGUIER DES BANCELS) sur des solutions de peptone de WITTE ou de caséine. La valeur de la digestion a été mesurée par des dosages d'acides aminés faits à l'aide de la méthode de SÖRENSEN. Les résultats ci-dessous, exprimés en centimètres cubes de NaOH N/5 nécessaires pour neutraliser

(1) *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, t. LXVII, 3 juillet 1909, p. 36.

(2) *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 31 mai 1902, p. 623.

(3) *Archives internationales de Physiologie*, t. VIII, fasc. 2, p. 81.

les acides aminés formés, montrent qu'on observe une diminution constante du pouvoir tryptique et que cette diminution est surtout sensible, ainsi que l'ont vu STASSANO et BILLON pendant la première heure de sécrétion.

	Expériences				
	I	II	III	IV	V
Début de la sécrétion	20,9	21,7	19,5	19,4	19,6
Après 1 heure	20,2	19,3	17,7	16,6	18,8
Après 2 heures 30 minutes	17,7	17,6	18,0	16,2	17,0
Après 4 heures	»	18,0	17,3	16,3	16,4
Après 6 heures	»	18,4	16,8	13,5	16,4

Variations du pouvoir lipolytique. — MOREL et TERROINE ont signalé que le pouvoir lipolytique du suc pancréatique diminue considérablement au cours d'une sécrétion prolongée. Nous avons fait sur ce point de nouvelles expériences ; pour cela le suc pancréatique des échantillons recueillis est additionné d'huile d'olive, le mélange est ensuite agité pendant 6 heures. La valeur de la digestion est déterminée ensuite par un dosage d'acide gras fait suivant les indications données par KANITZ. Les résultats obtenus, exprimés en centimètres cubes de NaOH N/10 nécessaires pour neutraliser les acides formés, confirment les observations de MOREL et TERROINE.

	Expériences				
	I	II	III	IV	V
Début de la sécrétion	100,0	68,7	45,5	82,3	17,2
Après 1 heure	60,3	»	»	81,6	3,3
Après 2 heures	»	31,3	21,9	76,5	2,4
Après 3 heures	»	20,3	29,2	71,1	1,2
Après 7 heures	»	»	15,8	70,9	1,0

Variation du pouvoir amylolytique. — Pour étudier les variations de ce pouvoir nous avons fait agir les échantillons de suc sur de l'amidon à 1 p. 100 pendant 30 minutes à 37°. La valeur de la saccharification a été déterminée par le dosage du pouvoir réducteur à l'aide de la méthode MOHR-BERTRAND. Les résultats

que nous donnons ci-dessous, exprimés en milligrammes de glucose, permettent de se rendre compte de la valeur de la diminution du pouvoir amylolytique.

	Expériences	
	I	II
Début de la sécrétion. . . .	68,82	96,60
Après 1 heure	62,84	93,15
Après 2 heures 30 minutes .	58,54	83,31
Après 4 heures.	58,42	81,90

CONCLUSIONS

Nos expériences montrent donc :

1^o Que les injections répétées de sécrétine permettent d'obtenir pendant de longues heures une sécrétion régulière du suc pancréatique ;

2^o Que le suc ainsi obtenu a la même composition que le suc normal et cela pendant toute la durée de la sécrétion il demeure alcalin, il contient les mêmes ferments ;

3^o Que cette composition n'est pas quantitativement rigoureusement constante, l'alcalinité et les activités diastatiques diminuent, cette diminution est surtout importante en ce qui concerne la lipase.

On peut donc conclure de ces faits qu'il y a un parallélisme complet entre la sécrétion pancréatique provoquée par les injections de sécrétine et celle déterminée au cours de la digestion par l'arrivée du chyme acide. La sécrétine paraît donc bien être l'excitant physiologique du pancréas.

DISCUSSION GÉNÉRALE

LE MÉCANISME HUMORAL DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE EST-IL ENTIÈREMENT ÉLUCIDÉ ?

Si nous examinons l'ensemble des faits que nous venons d'exposer dans cette thèse, nous voyons qu'un certain nombre de points jusqu'ici controversés nous paraissent placés maintenant à l'abri de toute critique et cela nous permet de passer en revue les questions dont la solution paraît acquise et celles qui nous paraissent encore non résolues. La discussion critique de nos résultats n'est pas, on le verra, sans importance.

Pour que le mécanisme de la sécrétion physiologique du pancréas fût complètement élucidé il faudrait que tous les points suivants fussent connus : que se produit-il dans l'intestin lors de l'arrivée du chyme acide, par quel mécanisme le pancréas réagit-il à cette introduction ? S'il s'agit d'un mécanisme humoral, la substance excito-sécrétoire existe-t-elle normalement dans la paroi intestinale, passe-t-elle dans le sang, est-elle spécifiquement active sur le pancréas, par quel mécanisme détermine-t-elle la formation du suc ?

Sur ce dernier point actuellement le plus difficile de tous, DIXON et HAMILL avaient proposé une solution ; nous avons montré qu'elle est caduque, nous ne savons donc rien de ce qui se passe dans la glande lors de son fonctionnement.

Tout le reste de la question peut être dès maintenant envisagé

et il nous paraît qu'il y a grand intérêt à préciser les problèmes qui doivent être actuellement posés.

BAYLISS et STARLING montrent que la sécrétion pancréatique est provoquée lors de l'introduction du chyme acide dans l'intestin par le passage dans le sang d'une substance excito-sécrétoire à laquelle ils ont donné le nom de sécrétine. Après avoir montré que la suppression complète de toutes les voies nerveuses reliant le pancréas à l'intestin n'empêche pas l'acide introduit dans l'intestin de provoquer la sécrétion pancréatique, ils font voir qu'une macération duodénale dans l'acide chlorhydrique détermine la sécrétion lorsqu'elle est introduite directement dans le sang.

On pouvait se demander d'abord si les autres excitants physiologiques de la sécrétion pancréatique agissaient de même par un mécanisme humoral et ceci admis la question se posait de savoir si dans chaque cas un nouvel excitant spécifique était formé ou si le même excitant agissait toujours : c'est la question de l'unité de la sécrétine ou de la pluralité des crinines. Nos expériences nous paraissent démontrer définitivement que c'est une même substance, la sécrétine, qui agit dans tous les cas.

Un autre problème surgissait alors. Cette sécrétine est-elle formée sous l'action du chyme intestinal ou préexiste-t-elle dans la muqueuse avant l'arrivée de ce chyme. Nous avons mis hors de conteste l'opinion avancée par DELEZENNE et POZERSKI, en opposition à la conception de BAYLISS et STARLING, à savoir que la sécrétine est préformée dans la muqueuse intestinale.

Enfin, les expériences de BAYLISS et STARLING, HALLION et ENRIQUEZ (1), HUSTIN montrent que cette sécrétine, lorsqu'elle circule dans les vaisseaux du pancréas provoque la sécrétion.

La question est-elle donc entièrement résolue ? La chaîne du réflexe humoral est-elle complète, ne manque-t-il pas de chaînon ? C'est ce qu'il nous reste à examiner.

Tel qu'il a été posé par BAYLISS et STARLING et accepté par

(1) *C. R. Soc. de Biologie*, vol. LV, p. 233, 1903.

tous les expérimentateurs, le problème se présente de la manière suivante : le fait pour l'acide chlorhydrique de former de la sécrétine *in vitro* aux dépens de la muqueuse duodénale suffit-il pour expliquer complètement le mécanisme humoral de son action excito-sécrétoire ?

Pour qu'il en soit ainsi, il faut considérer comme établi : 1° que la sécrétine ne préexiste pas dans la muqueuse et qu'elle se forme au fur et à mesure de l'arrivée dans l'intestin des substances excito-sécrétoires ; 2° que la production de la sécrétine aux dépens de la muqueuse est l'unique condition de la mise en jeu du mécanisme humoral de l'excitation glandulaire. Or, nos recherches nous permettent de mettre en doute le bien-fondé de ces propositions :

1° *La sécrétine ne se forme-t-elle qu'au moment où les substances excito-sécrétoires agissent sur la muqueuse ?* Le mécanisme humoral de la sécrétion pancréatique étant uniquement conditionné pour BAYLISS et STARLING par la formation de la sécrétine, ces auteurs sont obligés par là même de conclure à la non-préexistence de la sécrétine dans la muqueuse car sans cela la sécrétion pancréatique serait continue, c'est pourquoi ils admettent l'existence d'une prosécrétine que l'acide transforme en sécrétine. Mais, comme nous avons démontré que la sécrétine préexiste dans l'intestin sous sa forme définitive, la question se pose alors d'une manière toute différente et nous sommes amené à envisager la seconde question.

2° *La production de la sécrétine aux dépens de la muqueuse intestinale est-elle dans le mécanisme humoral l'unique condition de l'excitation glandulaire ?* Pour BAYLISS et STARLING, le mécanisme de la sécrétion pancréatique est établi à tous ses degrés, lorsqu'on a montré que la substance excito-sécrétoire forme de la sécrétine. Il n'y a donc pour eux dans cette question rien autre que le fait de provoquer ou non, la production de sécrétine. Or, si l'on met en évidence que des substances peuvent former de la sécrétine aux dépens de la muqueuse intestinale sans être pour cela excito-sécrétoires lorsqu'elles sont introduites dans le duodénum la question change d'aspect,

on se trouve par là même obligé d'admettre qu'on n'a pas résolu le problème du mécanisme excito-sécrétoire humoral du pancréas. S'il ne suffit pas qu'une substance soit génératrice de sécrétine pour être excito-sécrétoire, la question est moins simple qu'on ne pensait, en dehors du fait de la formation de la sécrétine, *il faudra envisager en outre celui de la possibilité du passage de la sécrétine dans le sang*. En somme, on sera donc amené à conclure que les conditions de formation de la sécrétine ne sont pas obligatoirement les mêmes que les conditions de son absorption et qu'à côté de la question de la formation d'une substance excito-sécrétoire sous l'influence du chyme acide, résolue par BAYLISS et STARLING, il en reste une autre que les physiologistes ont négligée et qui reste à étudier, celle des conditions de l'absorption de cette sécrétine.

Or, les résultats de nos recherches, confirmant tout d'abord celles de DELEZENNE et POZEBSKI sur les sels et les étendant à un très grand nombre de corps, montrent que la sécrétine préformée dans la muqueuse est extraite en nature par toute une série d'agents. Dès lors, et puisque nous savons par ailleurs que la presque totalité de ces agents n'est pas sécrétoire, on est amené à conclure que le mécanisme est plus complexe que ne l'imaginaient BAYLISS et STARLING. Toute une série d'agents extraient de la sécrétine, quelques-uns seulement sont excito-sécrétoires ; ils possèdent donc en dehors de leur propriété extractive une autre propriété sur laquelle il convient d'attirer l'attention, celle de faire passer la sécrétine dans le sang.

En réalité, nous voyons que les recherches relatives au mécanisme humoral de la sécrétion pancréatique comportent, en ce qui concerne le rôle excito-sécrétoire de l'intestin, deux grandes questions : la première purement physico-chimique relative aux conditions de production *in vitro* de la sécrétine à partir de la muqueuse intestinale ; la seconde physiologique, relative aux conditions de pénétration de la sécrétine dans le sang. Jusqu'à présent, la confusion s'est faite dans l'esprit de la plupart des chercheurs, lesquels étaient tentés de considérer comme entièrement résolu le problème du mécanisme humoral

de la sécrétion pancréatique, lorsqu'était seulement montrée la possibilité de formation de la sécrétine, et cela parce que, en ce qui concerne l'acide chlorhydrique, la formation *in vitro* de la sécrétine va de pair avec l'excitation *in vivo* de la sécrétion. En réalité, les deux questions apparaissent comme essentiellement distinctes. En effet, autre chose est de montrer qu'on peut extraire d'une glande un produit sécrétoire et autre chose de déterminer les conditions physiologiques qui font que ce produit est déversé dans la circulation.

Guidés par l'idée finaliste d'une coordination nécessaire entre l'arrivée du chyme acide et la sécrétion pancréatique, BAYLISS et STARLING ont fait porter tout leur effort sur l'étude de l'acide chlorhydrique. Or, cet acide possède à la fois les deux propriétés, celle d'extraire la sécrétine, celle de la faire passer dans le sang. Si l'on replace ce corps dans les séries physico-chimiques dont il fait partie, on voit alors qu'une seule de ces propriétés lui est particulière, celle relative au passage de la sécrétine dans le sang. C'est l'étude de cette propriété qui reste entièrement à faire. C'est là le chaînon qui manque encore actuellement pour que l'étude du réflexe humoral soit complète ; c'est la propriété qu'ont certaines substances de faire passer la sécrétine dans le sang qui reste à examiner et le résultat le plus important de notre travail nous paraît précisément de poser et de limiter avec netteté ce problème physiologique.

CONCLUSIONS

I. — Localisation de la sécrétine

1° Tous les organes — cerveau, rein, foie, testicule, pancréas, muqueuse iléale, muqueuse gastrique — possèdent un très léger pouvoir excito-sécrétoire (confirmation de POPIELSKI, FROUIN).

2° Si l'on compare au point de vue quantitatif les extraits de ces différents organes soit dans l'eau salée à 9 p. 1.000, soit dans l'eau acidulée avec ceux du duodénum, on constate que les macérations duodénales ont un pouvoir excito-sécrétoire incomparablement supérieur à celui de tous les autres organes.

3° Au point de vue qualitatif, les macérations duodénales peuvent perdre leur pouvoir vaso-dilatateur sans perdre leur pouvoir sécrétoire (confirmation de BAYLISS et STARLING).

4° Au contraire, les macérations d'autres tissus (cerveau, foie) perdent en même temps leur pouvoir dépresseur et leur pouvoir sécrétoire.

5° Tous ces faits concordent pour établir que la sécrétine se trouve localisée dans la muqueuse duodéno-jéjunale (opinion contestant celle de plusieurs auteurs).

II. — Etat de la sécrétine dans la muqueuse. Unité ou pluralité

Cette question est résolue par l'étude des procédés d'extraction :

6° Les acides minéraux permettent d'extraire la sécrétine (confirmation de BAYLISS et STARLING).

7° L'extraction de la sécrétine par les acides varie parallèlement à leur dissociation.

8° Pour les acides minéraux forts, il existe un optimum de concentration correspondant à M/10.

9° Pour les acides minéraux faibles — acide borique — et pour les acides organiques le pouvoir d'extraction croît avec la concentration jusqu'aux limites de solubilité.

10° Les sels neutres permettent d'extraire la sécrétine comme les acides (confirmation de DELEZENNE et POZERSKI).

11° L'optimum de concentration des sels est représenté par une solution moléculaire.

12° A même concentration moléculaire, le chlorure de sodium a un pouvoir extracteur égal à celui de l'acide chlorhydrique.

13° Les cristalloïdes non électrolytes — saccharose et glucose — extraient la sécrétine comme les sels.

14° D'une façon plus générale, les agents de dissolution de la cellule intestinale extraient de la sécrétine : l'urée a un grand pouvoir extracteur.

15° Les corps abaissant la tension superficielle comme les savons extraient de la sécrétine (confirmation de FLEIG et extension).

16° De même les sels biliaires extraient de la sécrétine.

17° La simple exsudation du suc cellulaire par les vapeurs de chloroforme permet d'obtenir de la sécrétine.

18° La multiplicité et la variété des agents extracteurs, le fait que leur propriété est sans rapport avec le rôle sécrétoire que quelques-unes de ces substances peuvent jouer dans l'organisme, le fait que le pouvoir d'extraction varie comme les autres propriétés physico-chimiques conduisent à penser qu'ils agissent tout simplement en mettant en liberté des produits cellulaires. Il est donc logique d'en conclure que la sécrétine est préformée dans les cellules intestinales et que les corps qui l'extraient n'agissent qu'en la mettant en liberté (conclusion actuellement encore débattue).

19° Rien n'autorise à penser que l'agent sécrétoire extrait par ces différents procédés n'est pas le même dans tous les cas,

il n'y a aucune raison de croire qu'il existe autant de corps que de procédés d'extraction (saccharocrinine, urocrinine, biliocrinine). La conclusion la plus simple est qu'une même sécrétine est plus ou moins facilement extraite par les différents procédés mis en œuvre (conclusion débattue).

III. — Propriétés chimiques de la sécrétine

Pour orienter les recherches sur le sujet, on a étudié l'action sur la sécrétine de quelques agents destructeurs :

20° La sécrétine filtre à travers les parois de terre poreuse et les membranes de collodion, elle n'est que très peu détruite par filtration et dialyse (conclusion contestant une opinion antérieure de BAYLISS et STARLING et de DIXON et HAMILL).

21° Elle est progressivement détruite par l'action de la chaleur à haute température (confirmation de BAYLISS et STARLING et extension) et en dehors de l'action de l'air.

22° Elle est détruite par l'action des acides à chaud et plus énergiquement encore par l'action des bases à chaud et même à la température ordinaire.

23° Elle est très rapidement détruite par le suc gastrique (confirmation de BAYLISS et STARLING), par le suc pancréatique kinasé (confirmation de BAYLISS et STARLING), par le suc dialysé contre l'eau distillée et ne contenant que de l'érepsine. Les sucs bouillis sont sans action. La destruction est progressive, rapide au début, puis de plus en plus lente.

24° Elle est détruite par le suc intestinal en milieu neutre ; cette destruction ne se produit pas lorsque le suc est bouilli ou acidifié.

25° La papaïne détruit très rapidement la sécrétine.

26° L'action des divers agents protéolytiques conduit à penser qu'il faut rapporter à l'action d'un ferment la destruction continue de sécrétine que l'on obtient dans les macérations salines neutres de muqueuse intestinale (confirmation de DELEZENNE et POZERSKI) ; ce ferment est probablement l'érepsine.

IV. — Mode d'action de la sécrétine

La seule explication proposée jusqu'ici est celle de DIXON et HAMILL : fixation de la sécrétine sur des récepteurs spécifiques du pancréas, formation du suc par union des récepteurs avec la sécrétine.

27° Existence de récepteurs spécifiques dans le pancréas. La preuve donnée est que le tissu pancréatique détruit la sécrétine. Or, *a*) il est bien vrai qu'un mélange de pancréas et de sécrétine perd tout pouvoir sécréteur après quelques instants (confirmation de DIXON et HAMILL), mais

b) ce phénomène n'est pas propre au tissu pancréatique, on l'observe pour le foie, l'intestin, le rein, le muscle (confirmation de DELEZENNE et POZERSKI et extension ;

c) cet affaiblissement est dû pour une part à la formation de coagulum au moment de l'ébullition. Tout coagulum d'albuminoïde entraînant une partie de la sécrétine ;

d) une autre partie et la plus importante de cette destruction doit être rapportée à l'action des ferments qui détruisent la substance sécrétoire, action particulièrement énergique dans le cas du pancréas.

28° En ce qui concerne la combinaison de la sécrétine avec les récepteurs pour former le suc :

a) l'addition de sécrétine à des macérations de pancréas ne modifie pas leurs propriétés lipolytiques et protéolytiques (conclusion en opposition avec l'opinion de DIXON et HAMILL) ;

b) elle renforce légèrement les propriétés amylolytiques, mais ce renforcement s'exerce aussi sur le suc, il est dû à des substances accessoires contenues dans les macérations.

29° La théorie de DIXON et HAMILL sur le mécanisme intime de l'action de la sécrétine est controuvée.

V. — Caractères de la sécrétion provoquée par la sécrétine

30° Les injections répétées de sécrétine permettent d'obtenir pendant de longues heures une sécrétion continue de suc pancréatique (confirmation de BAYLISS et STARLING).

31° Le suc ainsi obtenu a qualitativement la même composition que le suc normal, et cela pendant toute la durée de la sécrétion : il demeure alcalin, il contient les mêmes ferments (confirmation de BAYLISS et STARLING).

32° Cette composition n'est pas quantitativement rigoureusement constante : l'alcalinité et les activités diastatiques diminuent, cette diminution est surtout importante en ce qui concerne la lipase (confirmation de TERROINE et extension).

33° Du parallélisme de la sécrétion provoquée par la sécrétine et celle déterminée au cours de la digestion par l'arrivée du chyme acide on peut conclure que la sécrétine est bien l'excitant physiologique du pancréas (question encore débattue).

VI. — Le problème du mécanisme humoral de la sécrétion pancréatique

34° Le mécanisme humoral n'est pas comme on le croit communément complètement élucidé. Il n'y a pas comme on l'a cru dépendance entre la propriété d'extraire *in vitro* la sécrétine de la muqueuse et celle d'exciter *in vivo* la sécrétion pancréatique ; montrer que des corps extraient de la sécrétine n'est donc pas, comme l'ont cru BAYLISS et STARLING, rendre complètement compte de l'action du chyme acide. Pour ces auteurs, cette action était la suivante : l'acide introduit dans l'intestin faisait naître, aux dépens d'une prosécrétine, la sécrétine qui passant dans le sang allait exciter le pancréas. Nous avons montré qu'il n'y a pas de prosécrétine, l'action spécifique de l'acide est donc autre. Elle est de déterminer le passage dans le sang de la sécrétine présente dans la muqueuse intestinale. Comment se fait cette action ? C'est là qu'est actuellement le problème du mécanisme humoral qui reste posé.

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

- 1^o **Système nerveux et métamorphoses.**
2^o **Les Réserves de matières grasses chez les Végétaux ; leur assimilation.**

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 25 mai 1912

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

PAUL APPELL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Vice-Recteur :

L'Inspecteur de l'Académie,

G. BELOT

